

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

OMEPRAZOL: EVALUACION EN EL
TRATAMIENTO AGUDO DE LA ULCERA
DUODENAL

FRANCISCO DIAZ DE ROJAS
1992



Departamento de Medicina

*Facultad de Medicina
Universidad Complutense*

28040 Madrid

DON MANUEL DIAZ-RUBIO, CATEDRATICO DE MEDICINA, JEFE DEL SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO, DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "SAN CARLOS" DE MADRID,

C E R T I F I C A: Que la Tesis realizada por D. Francisco Díaz de Rojas, titulada "OMEPRAZOL: EVALUACION EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA ULCERA DUODENAL", ha sido realizada bajo mi dirección, y reúne las condiciones requeridas para ser presentada como proyecto de Tesis Doctoral.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmo la presente en Madrid a ventiseis de Mayo de mil novecientos noventa y dos.

A Arancha, Patxi y Gorka

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

El trabajo en grupo, es sin duda la forma más racional y posible de realizar una investigación multidisciplinaria. Esta tesis es un ejemplo y ha sido posible gracias a la colaboración y enseñanza de muchas personas a las que quiero mostrar mi agradecimiento y recuerdo.

Al profesor M. Díaz Rubio, que me ha orientado y ayudado en su realización.

A los servicios de Gastroenterología que dirigen los profesores M. Díaz Rubio, JM Pajares, F. Vilardell, JR Malagelada, R. Sainz Samitier y JM Rodrigo, por su colaboración en la recogida de los datos.

A todos mis compañeros del Departamento Médico de Schering-Plough, S.A. y de Antibioticos Farma, S.A., por su amistad y múltiples ayudas de todo tipo.

Al personal de Astra Internacional Medical Services, partícipes del proyecto con gran rigor y eficacia.

A todas las personas que de forma anónima con su trabajo, permiten que un estudio de larga duración finalice y fructifique con la difusión científica correspondiente.

I. Justificación	1
II. Ulcera Duodenal	6
1.- Concepto	6
2.- Epidemiología	8
3.- Etiopatogenia	12
3.1 Factores genéticos	12
3.2 Factores de riesgo	15
3.2.1 Tabaco	15
3.2.2 Dieta	17
3.2.3 Factores psicológicos y stress	19
3.2.4 Fármacos antiinflamatorios	19
3.2.5 Helicobacter pylori	23
3.2.6 Enfermedades asociadas	26
4.- Fisiopatología	28
4.1 Fisiología de la secreción ácida	28

4.2 Alteraciones de la secreción ácida en la úlcera duodenal	36
4.3 Alteraciones en los mecanismos de defensa	40
4.4 Motilidad gastroduodenal	43
5.- Anatomía patológica	45
6.- Sintomatología y diagnóstico	47
7.- Tratamiento médico	50
7.1 Fármacos protectores de la mucosa	50
7.1.1 Sucralfato	50
7.1.2 Prostaglandinas	52
7.1.3 Acexamato de cinc	53
7.1.4 Bismuto	54
7.2 Fármacos que actúan en el control de la acidez	55
7.2.1 Anticolinérgicos	55
7.2.2 Antiácidos	56
7.2.3 Antagonistas de los receptores H ₂	58
III. Omeprazol	65

1.- Historia	65
2.- Química	67
3.- Farmacología	69
3.1 Modo de acción	69
3.2 Farmacodinámia	70
3.3 Farmacocinetica	73
4.- Toxicología	75
5.- Clínica	78
5.1 Úlcera duodenal	78
5.2 Úlcera gástrica	85
5.3 Esofagitis por reflujo	87
5.4 Síndrome de Zollinger Ellison	90
5.5 Patología relacionada con AINES	91
5.6 Profilaxis de las lesiones agudas de la mucosa y tratamiento de las hemorragias establecidas	92
5.7 Helicobacter pylori	95
6.- Seguridad clínica	97
6.1 Reacciones adversas	97

6.2 Interacciones medicamentosas	100
IV. Objetivos del estudio	102
V. Métodos:	103
1.- Diseño	103
2.- Pacientes	103
2.1 Criterios de inclusión	103
2.2 Criterios de exclusión	103
3.- Medicación del estudio	105
4.- Visitas de control	107
4.1 Visitas pretratamiento	107
4.2 Visita día 15	107
4.3 Visita día 29	107
5.- Parámetros de control	108
5.1 Historia clínica	108
5.2 Sintomatología	109
5.3 Examen físico	110

5.4 Endoscopia	111
5.5 Análisis de laboratorio	111
6.- Otros parámetros de control	111
6.1 Cumplimentación de la medicación	112
6.2 Medicación concomitante	112
6.3 Efectos secundarios	112
6.4 Consulta no programada	112
6.5 Retirada del estudio	112
7.- Normas éticas	113
8.- Cuaderno de recogida de datos	113
9.- Cartilla diaria de los pacientes	113
10.- Tamaño de la muestra	113
VI. Análisis estadístico	115
1.- Perfil de admisión	115
2.- Analisis de resultados	115

2.1 Eficacia	115
2.2 Analisis de seguridad	117
3.- Manejo de los datos	118
VII. Resultados	120
1- Inclusión	120
2.- Pacientes excluidos	120
3.- Caracteristicas de los pacientes	121
4.- Retiradas durante el protocolo	123
5.- Seguimiento del protocolo	124
5.1 Porcentajes de cicatrización	124
5.2 Síntomas	127
5.3 Examen físico	130
5.4 Efectos secundarios	132
5.5 Datos de laboratorio	133
VIII. Discusión de resultados	186
IX. Conclusiones	202
X. Bibliografía	204

I.- JUSTIFICACION

La búsqueda de nuevos fármacos constituye el objetivo primordial de la industria farmacéutica y contribuye al desarrollo y mejora de una de las facetas primordiales de la Medicina que es la terapéutica.

Este objetivo es un largo, difícil y costoso proceso en el cuál muchas moléculas son abandonadas por ineficacia o efectos tóxicos y que consta de tres fases o períodos, la fase de búsqueda y descubrimiento del compuesto, la fase de desarrollo del mismo y la fase de comercialización.

La fase de búsqueda es un período en el que químicos, bioquímicos y farmacólogos trabajan desarrollando una idea, probando y modificando diversas moléculas hasta que una es escogida por sus características específicas.

Comienza entonces la fase de desarrollo, con estudios previos en animales de experimentación y a continuación la fase de ensayos clínicos en humanos. El ensayo clínico es el mejor instrumento, con el que se valora de forma objetiva el poder terapéutico y el perfil de seguridad de un determinado fármaco en el organismo humano ya que los datos preclínicos obtenidos en el animal de experimentación, no siempre son directamente extrapolables a la especie humana, aunque los datos

preclínicos son necesarios para tener unos datos farmacocinéticos, de efectividad farmacológica y toxicológicos.

Los datos toxicológicos tanto de toxicología aguda, subaguda y crónica así como de teratogenia y carcinogenesis son de una enorme importancia y en muchas ocasiones excluyen a un fármaco para su estudio clínico.

Sin embargo la única evidencia real de conocer la eficacia y tolerancia de un fármaco es a través de los ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos constan de 4 fases:

Fase I: Se realiza en un número reducido de voluntarios sanos, generalmente menos de 100 sujetos, en los que haciendo uso de la farmacología comparada en animales, se buscan efectos principalmente efectos farmacocinéticos, tolerancia y búsqueda de la dosis.

Fase II: Se realiza en un número limitado de pacientes buscando la eficacia potencial, la dosis óptima y la tolerancia. Suelen ser ensayos clínicos abiertos sin fármacos control y con varios cientos de pacientes.

Fase III: Es la propiamente del ensayo clínico controlado con un gran muestreo de pacientes, generalmente son estudios multicéntricos frente a placebo o frente a un fármaco control de conocida eficacia y seguridad.

Esta fase proporciona una gran parte de la información necesaria para la aprobación y posterior comercialización.

Fase IV: Es la fase postcomercialización en la cual se obtiene más datos acerca de la eficacia y seguridad así como se estudian nuevas indicaciones o dosificaciones.

Los estudios clínicos utilizan la metodología científica y sus metodos aseguran la obtención imparcial de unos datos que son analizados estadísticamente. Deben tener un objetivo principal bien definido y debe estar científicamente justificados con un diseño adecuado (objetivos, selección de los pacientes, tamaño de la muestra, medicación a emplear, criterios de aleatorización, criterios de eficacia, recogida de efectos secundarios, análisis estadístico, aspectos éticos etc).

Un ensayo clínico está científicamente justificado en diversos casos:

- 1.- Cuando existan dudas sobre la eficacia de un fármaco nuevo o antiguo.

- 2.- Cuando se trata de mejorar aspectos de algun tratamiento previo.
- 3.- Cuando se quieren comparar 2 fármacos.
- 4.- Cuando aparecen nuevos fármacos que pueden suponer un avance para el tratamiento de una enfermedad.

La realización del ensayo clínico de omeprazol frente a ranitidina en el tratamiento agudo de la úlcera duodenal está justificado en el último apartado.

En efecto, el omeprazol constituye el primero de una nueva familia de fármacos que son los inhibidores de la bomba de protones de la célula parietal, agentes que bloquean el paso final de la secreción de ácido en la mucosa gástrica. Estos fármacos abren una nueva y espectacular vía en el tratamiento de las llamadas enfermedades relacionadas con el ácido. Dentro de éstas, la úlcera duodenal es una enfermedad de una gran importancia por su gran incidencia y prevalencia así como por sus costos económicos.

La aparición en la década de los 70 de los antagonistas de los H_2 supuso un avance espectacular en el tratamiento de estas patologías y hoy en día la ranitidina es el fármaco más vendido en el mundo de todos los fármacos disponibles en cualquier patología. Es por lo tanto un fármaco patron de referencia ante cualquier agente antiulceroso y la realización de

ensayos clínicos actuando como control, obligatoria para cualquier nuevo agente encaminado a tratar estos procesos. Además dichos ensayos deben repetirse para confirmar conclusiones previas y evitar llegar a apreciaciones erróneas. Hoy en día a pesar de diversos ensayos clínicos, no está bien definido el papel de diversos fármacos ante diversas indicaciones. Así no se conoce el papel de los antagonistas H₂ en el tratamiento de las hemorragias digestivas altas, ni el de los antagonistas del calcio en la cardioprotección etc, a pesar de que existen datos parciales positivos.

Por todo ello, y ante la aparición en nuestro país del omeprazol, nos parece justificado la realización de un estudio clínico controlado frente a ranitidina en el tratamiento agudo de la úlcera duodenal.

II.- ÚLCERA DUODENAL

1.- Concepto:

La úlcera péptica es una lesión crónica recidivante, generalmente solitaria, que se produce a cualquier nivel del tubo digestivo que se encuentre sometido a la agresión de la secreción ácida péptica.

La localización más frecuente es en duodeno proximal, al ser el lugar más expuesto a esta secreción.

La enfermedad ulcerosa duodenal, que es quizás una expresión más correcta que úlcera duodenal, para definir a la entidad, es un proceso inflamatorio ulcerativo con una macro y microscópica bastante características, que se caracteriza típicamente por la presencia de una ulceración circunscrita con bordes bien definidos, con una profundidad que sobrepasa a la muscularis mucosae y que en ocasiones penetra toda la pared.

En ocasiones puede coexistir con una duodenitis erosiva que cursa con un cuadro clínico similar y que se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio más difuso con presencia de lesiones superficiales erosivas de la mucosa duodenal. No está establecido si esta duodenitis representa una

forma menos agresiva de la enfermedad ulcerosa o es una forma precursora de la misma (1).

2.- Epidemiología

La úlcera duodenal constituye un importante problema sanitario debido a su gran frecuencia, lo que implica grandes costos tanto directos como indirectos.

Como ocurre frecuentemente en la Epidemiología, es difícil precisar con exactitud la auténtica frecuencia y hay que recurrir a datos y estudios realizados en otros países. Así mismo, debido a que el diagnóstico no siempre es fácil, y que las técnicas han variado el problema se complica.

El método diagnóstico más preciso que es la endoscopia, no siempre se realiza, ni a todos los pacientes, ni en todas las ocasiones.

La prevalencia de la úlcera duodenal (proporción de pacientes con esta enfermedad en un momento determinado) depende del período estudiado (un momento temporal fijado, toda la vida etc).

De diversos estudios, se puede resumir diciendo que un 10% de la población puede presentar una úlcera duodenal durante su vida, siendo la prevalencia de la enfermedad activa en un momento determinado entre 1-2% (2).

La incidencia (aparición de nuevos casos por número de habitante en un período determinado de tiempo) en un estudio realizado en Dinamarca (3) sobre una población de 500.000 personas, entre 1963 y 1968 fue de 0,18% en varones y de 0,08% en mujeres, aumentando esta incidencia con la edad.

La mayoría de los estudios demuestran una reducción marcada en la incidencia del ulcus péptico (4). Esta disminución afecta más a los jóvenes que a los mayores, al ulcus duodenal más que al gástrico y a los hombres que a las mujeres.

La incidencia anual oscila entre 0,15 a 0,29% en los hombres y 0,03% a 0,17% en las mujeres (5), en los países occidentales.

La incidencia según sexos parece estar aún a favor de los varones aunque la diferencia haya disminuido (6) y esté en una proporción 2/1.

El rango social también tiene interés y se sabe que la frecuencia aumenta en los estratos sociales más bajos (7).

Existen también variaciones geográficas con respecto a la incidencia de la enfermedad ulcerosa (8). En Japón la úlcera gástrica es más frecuente que la duodenal pero en el resto del mundo sucede lo contrario, en una proporción de 4/1. Dentro de un mismo país, hay zonas de mayor incidencia y así es más

frecuente en el sur de la India que en el norte (9) y en el Reino Unido es mayor en Escocia que en el sur de Inglaterra o Gales (10).

Aunque la raza no constituya un factor de riesgo importante, parece que la raza blanca sufre mayor incidencia que otras razas como la negra (11).

Con respecto a la edad de presentación la úlcera duodenal puede aparecer a cualquier edad, (12) aunque su mayor incidencia se da durante la edad de actividad laboral (13).

El úlcus péptico presenta unas tasas de mortalidad bajas especialmente si se comparan a otras enfermedades que también presentan una incidencia elevada.

Alrededor de 6700 sujetos fallecen cada año en Estados Unidos por enfermedad ulcerosa péptica (4). Esto corresponde a una tasa de mortalidad de 28 por millon de habitantes. De estos fallecimientos un tercio son por úlcus gástrico siendo el úlcus duodenal y el úlcus de localización no precisada responsable del resto. En la mayoría de las estadísticas la mortalidad asociada del ulcus gástrico fue mayor en mujeres que en hombres, mientras que en el úlcus duodenal lo fue en hombres. La mortalidad en ambos tipos aumentó con la edad.

Al analizar la evolución de la enfermedad ulcerosa en el transcurso de los años, se evidencia desde 1920 un descenso persistente de la mortalidad global de ambos úlceras, aunque las tasas de mortalidad muestren un aumento en los grupos de mayor edad.

3.- Etiopatogenia

La úlcera duodenal representa probablemente la expresión clínica y anatomopatológica común a un conjunto heterogeneo de procesos.

La secreción acidopéptica desempeña un papel esencial y el aforismo de Schwartz "sin ácido no hay úlcera" permanece vigente con matizaciones. De hecho, las úlceras duodenales que aparecen en 2 procesos poco frecuentes como el Síndrome de Zollinger Ellison y la mastocitosis sistémica, tienen su base patogénica en la hipersecreción ácida en respuesta a los niveles elevados de gastrina e histamina.

Sin embargo, el gran conjunto de úlceras duodenales que podemos englobar bajo la definición de idiopáticas, no presentan una etiopatogenia tan definida, sino que esta es la expresión de una combinación de factores genéticos y ambientales.

3.1 Factores genéticos

La elevada frecuencia de la úlcera duodenal dificulta el estudio del papel de la genética en esta enfermedad, ya que al estudiar familiares de pacientes ulcerosos si el familiar también presenta la enfermedad puede interpretarse que esta se debe a una predisposición genética o bien a los mismos agentes exógenos o al azar.

A pesar de todo hoy en día se acepta, la heterogeneidad de la úlcera péptica (14) basada en una serie de trabajos (15).

La hipótesis de la heterogeneidad genética propone que la úlcera no es una enfermedad única sino que representa la expresión común de un grupo de desordenes con diferentes causas.

Los factores genéticos en la úlcera se conocen a través de estudios familiares, estudios en gemelos y estudios de marcadores (16).

a) Estudios familiares:

Los familiares de primer grado tienen un riesgo 2-3 veces mayor de padecer enfermedad ulcerosa que el resto de la población (17). Además se ha comprobado que los pacientes ulcerosos, tienen una historia familiar previa en un 20-50% de los casos frente al 5-15% de los controles (16).

b) Estudios en gemelos:

Los estudios en gemelos homocigotos han mostrado que no padecen la enfermedad el 100% (18) aunque sí la padecen más que los gemelos heterocigotos, de lo cual se deduce que debe existir algo más que una predisposición genética.

c) Estudios de marcadores:

El grupo sanguíneo 0 tiene 1,3 veces más probabilidad de padecer un ulcus que el resto de la población (19). También se ha comprobado que los sujetos no secretores de grupo sanguíneo en saliva o jugo gástrico tienen un riesgo 1,5 veces mayor de padecer ulcus que los secretores (19). La asociación de grupo sanguíneo 0 y no secretor tiene un riesgo 2,5 veces superior a los que no lo tienen.

También se ha implicado al antígeno HLA como marcador (HLA-B5, B12, BW35) aunque no se ha confirmado (20) su asociación definitiva.

El pepsinogeno I es secretado por las células principales del estómago en la región productora de ácido de la mucosa, mientras que el pepsinógeno II se segrega por glándulas de toda la mucosa gástrica y el duodeno (21). La hiperpepsinogenémia I se transmite con carácter autosómico dominante y se asocia con una predisposición elevada al desarrollo de úlcera duodenal (22). Así mismo, estudios realizados en familias de pacientes con hiperpepsinogenémia, han mostrado que un 40% de los pacientes que presentaban aumento del pepsinogeno padecieran también ulcus duodenal.

Se acepta en la actualidad, que una hiperpepsinogenémia I es un importante marcador genético de carácter subclínico para identificar pacientes con riesgo de padecer úlcus duodenal.

Así mismo se ha visto que en pacientes con normopepsinogenemia, existía un subgrupo con un vaciamiento gástrico rápido (23) y en pacientes con pepsinogeno I elevado, existe un subgrupo de pacientes con una respuesta de gastrina exagerada a la comida protéica (24).

Finalmente las diferencias étnicas que existen en la incidencia de ulcus péptico (11) y la asociación de síndromes genéticos con el úlcus péptico, como el síndrome de la adenomatosis endocrina multiple tipo 1 (25), la mastocitosis sistémica (8) o el síndrome tremor-nistagmus (26), configuran los datos que apoyan la heterogeneidad genética de la úlcera péptica.

3.2 Factores de riesgo

3.2.1 Tabaco

Existen diversos estudios que muestran una asociación entre el tabaco, la prevalencia de la úlcera, la tasa de recidivas y el retardo en la cicatrización de las mismas (27), aunque al revisar los estudios existen discrepancias (28) debido a que muchos son retrospectivos y no hay definiciones precisas de métodos diagnósticos, cuantificación del tabaco o concurrencia con otros factores.

En 1927 (29) se realizó el primer estudio de la incidencia del tabaco en la úlcera péptica sin resultados significativos.

Posteriormente diversos trabajos han mostrado diversas asociaciones tanto a nivel de prevalencia de fumadores en pacientes con úlcera péptica (30, 31, 32) como no prevalencia de la úlcera péptica en fumadores (33, 34, 35). Alguno de estos estudios (35) mostraba diferencias en la asociación entre hombres y mujeres, probablemente por un menor consumo de tabaco entre las mujeres. Hoy en día y debido al incremento del hábito tabaquico entre estas, la prevalencia es similar (36).

Con respecto al efecto del tabaco sobre la cicatrización y recidivas de la enfermedad ulcerosa, diversos estudios realizados permiten decir que el consumo del tabaco retrasa la cicatrización de la úlcera duodenal y gástrica y aumenta el número de recidivas. El efecto es proporcional al número de cigarrillos fumados y al tiempo de consumo (37, 38, 39).

Los trabajos sobre complicaciones y mortalidad de la úlcera péptica en relación al tabaco, aunque menos numerosos y con mayor dificultad en llegar a conclusiones, sí muestran la tendencia a un aumento de ambos parámetros en los fumadores (40,41).

Se han propuesto diversos mecanismos, tratando de explicar, los efectos del tabaco sobre la úlcera. Los estudios sobre la influencia en la secreción ácida son confusos y contradictorios, algunos muestran un aumento de la misma (42) y otros

disminución (43) de la secreción gástrica basal o estimulada con pentagastrina. También se ha observado (44) como en los fumadores disminuye o se invierte el efecto de ciertos fármacos antiulcerosos, y como además los fumadores suelen tener niveles elevados de pepsinogeno I (45).

El consumo de tabaco también influye sobre la secreción pancreática provocando una disminución de la misma (46) y este efecto inhibitor puede estar mediado a través de la liberación de catecolaminas (47).

También se han propuesto mecanismos alterados en los fumadores, aunque de mayor importancia en la úlcera gástrica que duodenal como son, alteraciones en el flujo sanguíneo, mayor reflujo biliar y disminución en la producción de prostaglandinas (48, 49, 50).

Como conclusión y con los datos hoy conocidos se puede afirmar, que el tabaco es un factor que junto a otros factores, favorece el desarrollo de la úlcera péptica, retrasa la cicatrización y favorece las recidivas.

3.2.2 Dieta

No existen datos convincentes en la actualidad para decir que algún tipo especial de comida o bebida causen úlcera, aunque puedan en ocasiones originar cuadros dispépticos.

El café estimula la secreción ácida (51) de igual forma que el té, las colas y cerveza, pero no se ha demostrado epidemiológicamente relación con la aparición de la úlcera.

El alcohol es un agente que se usa para provocar daño en la mucosa gástrica en animales de experimentación (52). Sin embargo estos fenómenos agudos no guardan relación con la aparición de la úlcera péptica. El papel del alcohol sobre la secreción ácida es controvertido (53). Las bebidas alcohólicas de baja graduación estimulan la secreción ácida, pero sin embargo a altas concentraciones pueden tener un efecto inhibidor.

La gravedad del daño agudo de la mucosa a altas concentraciones, parece estar en relación con disminución de las defensas locales, más que con un aumento de la secreción y aunque la presencia de ácido agrava la lesión, no es un requisito indispensable. Los trastornos de la microcirculación parecen estar implicados en la genesis de estas lesiones, habiéndose visto que la prostaglandina y el sucralfato son eficaces en la disminución de estas lesiones, a través de aumentar la defensa de la mucosa (54, 55).

En cualquier caso y aunque en la cirrosis alcohólica existe un aumento de úlceras pépticas no se ha demostrado epidemiológicamente la relación de estas con el alcohol.

3.2.3 Factores psicológicos y stress

El papel de los factores psicológicos y el stress en la génesis de la úlcera han sido con gran frecuencia valorados sin llegar a conclusiones definitivas, que demuestran tal relación.

Las situaciones de stress agudo provocan ulceraciones agudas en animales de experimentación y en sujetos sometidos a tales situaciones como grandes quemados pacientes en U.C.I etc (56, 57). Sin embargo, estas lesiones son distintas de las úlceras pépticas crónicas.

Diversos estudios han propuesto que los pacientes ulcerosos están sometidos a más situaciones de stress (58, 59) aunque no se conoce si estos factores preceden o siguen a la aparición de la úlcera. La ansiedad puede provocar aumento en la secreción gástrica (60) aunque en otros pacientes provocan un patrón bifásico, inhibición seguida de estimulación (61).

Sin embargo cuando se han realizado estudios con un grupo control adecuado y con metodología diagnóstica correcta, se ha visto que la incidencia de úlceras era similar entre un grupo sometido a gran tensión como son los controladores aéreos y un grupo control (62).

3.2.4 Fármacos antiinflamatorios

a) Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Este grupo de fármacos, constituye un enorme número de prescripciones en todo el mundo. Así cada año en Estados Unidos se consumen entre 15 y 20 mil millones de aspirinas y los AINES no salicílicos supusieron en 1983 el 4% de todas las recetas (63).

Causan diversos tipos de patología sobre la mucosa y originan lesiones agudas de la mucosa (úlceras agudas, erosiones, gastritis hemorrágicas), aumenta el riesgo de padecer úlceras crónicas tanto gástrica como duodenal y provocan complicaciones úlcerosos tales como perforación y hemorragias (64).

Los AINES al inhibir a la cicloxigenasa disminuyen la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico (65) siendo este el mecanismo principal patogénico. Las prostaglandinas tienen un papel protector de la mucosa (66) a través de estimular la secreción de moco y bicarbonato, favorecer la reparación de la mucosa y aumentar el flujo sanguíneo de la misma.

Las lesiones agudas de la mucosa, suelen ser de poca importancia clínica y pueden originar anemia crónica ferropénica por microsangrado. Cuando los AINES se administran con protección entérica, por vía rectal o parenteral o bien como profármacos como el sulindac, las lesiones superficiales

disminuyen, pero no así las lesiones crónicas, ni las complicaciones (67).

Los riesgos relativos de padecer úlcera gástrica y úlcera duodenal se incrementan 45 y 8 veces respectivamente en los tomadores crónicos de AINES (68).

Así mismo diversos estudios han mostrado como el riesgo de complicaciones ulcerosas aumenta en los pacientes tratados con AINES (69, 70, 71). Estas complicaciones en ocasiones pueden ser muy graves y así se ha visto que la mortalidad por complicaciones gastrointestinales se eleva 2-3 veces, en los tomadores crónicos de AINES (72). Sin embargo, la frecuencia de las complicaciones graves en el conjunto general de la población que toma AINES es baja y así se estima que entre los consumidores habituales, ingresan en el hospital con una hemorragia digestiva entre el 0,3 al 0,5% y entre los esporádicos 1 por cada 250.000 (73).

El riesgo de padecer una úlcera o una complicación, se eleva si presentan antecedentes de historia ulcerosa previa, son fumadores y en las personas mayores sobre todo mujeres (69). Curiosamente se ha visto, una menor frecuencia de colonización de *Helicobacter pylori* en las úlceras gástricas de los tomadores de AINES (74).

Con relación a los AINES en sí, no hay claras diferencias entre los diversos fármacos su equipotencia y el daño gastrolesivo (75). La prevalencia de dicho daño, esta más en relación con la dosis aunque no se conoce un límite de seguridad y a la duración de la misma (64).

b) Corticoides

Los corticoides y su papel ulcerogénico originan una controversia que aun permanece (76).

Una revisión con datos combinados de diversos ensayos clínicos (77), mostró que los corticoides no influían en la aparición de úlcera, excepto si se administraban más de 30 días, o que la dosis total excediera de 1000 mg de prednisona. Posteriormente, un metaanálisis de 71 ensayos clínicos, concluyó afirmando que los corticoides aumentan el riesgo de úlcera péptica y complicaciones hemorrágicas (78). En otros estudios se ha comprobado, como el riesgo de úlcera en los pacientes tratados con corticoides, aumenta fundamentalmente en aquellos pacientes que también toman AINES, siendo 15 veces mayor el riesgo relativo que sino tomase ningún fármaco (79).

Los mecanismos patogénicos lesivos de los corticoides sobre la mucosa gástrica no son bien conocidos. Los corticoides no parecen que aumenten la secreción gástrica (80). Sin embargo, si parecen que alteran los mecanismos defensivos disminuyendo la

secreción de moco (81). Además, en la rata y el perro, se ha observado como disminuyen la velocidad de regeneración celular de la mucosa y esto puede interferir con el proceso de reparación y cicatrización (82, 83).

3.2.5 Helicobacter pylori.

En 1982 en Perth, Australia, se cultivó un germen gram negativo curvado, de biopsias gástricas de pacientes con gastritis con confirmación histológica. Este bacilo fue denominado *Campylobacter pylori* (84). Posteriormente el nombre se ha cambiado a *Helicobacter pylori* (85) debido a sus rasgos taxonómicos que lo diferencian de la familia campylobacter.

Otros microorganismos parecidos al *H. pylori* se ha encontrado en el estómago de primates (86) y a otras especies de helicobacter, se han cultivado en el estómago de hurones (*H. mustalae*) (87) y de gatos (*H. Felis*) (88). En personas con gastritis también se han encontrado otro microorganismos denominado *Gastrospirillum hominis* (89).

El *H. pylori* se encuentra solamente en el epitelio gástrico, alrededor de las uniones intercelulares sin penetrar en el interior de las células. Puede colonizar esófago y duodeno pero siempre sobre zonas de metaplasia gástrica (90).

El diagnóstico de la presencia del *H. pylori* se realiza a través de cultivo y tinción histológica de biopsia (91). Debido a que posee actividad de ureasa, también se realizan determinaciones más rápidas pero menos sensibles y específicas con el test de la ureasa, en el que la muestra de biopsia se pone en contacto con un medio que contiene urea y un color que vira con el cambio del pH (92).

Una prueba diagnóstica no invasiva, es el test respiratorio de la urea, para determinar la presencia de ureasa en el estómago del sujeto. Se emplea urea marcada con carbono que se ingiere con un líquido y si existe ureasa en el estómago, escinde la urea y el dióxido de carbono marcado aparece en el aliento (93).

Otro método no invasivo es la determinación de anticuerpos séricos al *H. pylori* (94), aunque estos pueden permanecer después de que el germen haya sido erradicado.

La prevalencia del germen en la población asintomática está en relación directa con la edad (95). Por debajo de los 30 años, la tasa de prevalencia es alrededor del 10%, mientras que por encima de los 60, la tasa es del 60%. La raza negra, estado socioeconómico bajo y personas en residencias o asilos presentan una mayor prevalencia (96).

Los pacientes con ulcus péptico, tienen así mismo mayores tasas de prevalencia que sus controles y así casi el 100% de los ulcerosos duodenales y el 80% de los gástricos son positivos al *H. pylori* (97).

La vía de transmisión que se acepta es la de persona a persona, basado en la asociación entre los miembros de familia y por la prevalencia más alta en instituciones (98,99). Como se transmite de una persona a otra no se conoce con exactitud.

La infección gástrica por *H. pylori*, origina una respuesta inflamatoria de predominio antral, con presencia de infiltración de la lamina propia con granulocitos y mononucleares (100).

Se discute si el *H. pylori* coloniza un tejido inflamado previamente o bien origina una infección primaria. Todo parece indicar que representa una infección primaria, ya que la prevalencia es baja en pacientes que presentan fenómenos inflamatorios en la mucosa (101). Además en sujetos que tomaron intencionadamente *H. pylori*, tuvieron una respuesta inflamatoria importante (102).

Los mecanismos patogénicos del *H. pylori* sobre la úlcera son motivo de gran interés actual. La inflamación de la mucosa puede alterar la arquitectura normal de esta y predisponer a

la ulceración. También se baraja el nivel de toxinas lesivas para la mucosa, así como se ha visto que los pacientes infectados tienen una respuesta exagerada de gastrina a las comidas (103).

Sin embargo, aunque la infección por *Helicobacter* puede ayudar a comprender aspectos parciales de la úlcera, el porcentaje pequeño de úlceras, dentro del conjunto de la población portadora del *Helicobacter*, hace pensar que el germen, al igual que el ácido y la pepsina, es un factor permisivo en la úlcera duodenal, sin los cuales está rara vez sucede, pero su presencia no garantiza el desarrollo ulceroso (104).

3.2.6 Enfermedades asociadas

Hay evidencias epidemiológicas que muestran como la úlcera duodenal, ocurre con más frecuencia en un grupo de enfermedades crónicas (8).

Entre otros destaca la asociación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, donde la prevalencia de la úlcera es entre 3 y 5 veces mayor y donde el tabaco ha querido ser implicado como factor de riesgo común a ambos procesos, aunque los mecanismos fisiopatológicos de unión entre ambos procesos no son bien conocidos.

La fibrosis quística pancreática, probablemente secundaria a una disminución de la secreción de bicarbonato y el déficit de alfa-antitripsina, son también procesos que aumentan el riesgo de aparición de úlcera duodenal.

También la cirrosis alcohólica eleva este riesgo entre 5-8 veces, especulándose que se debe al déficit en la inactivación de las hormonas gastrointestinales en la cirrosis.

La insuficiencia renal crónica es otra enfermedad que cursa con una frecuencia aumentada de úlcera duodenal y de duodenitis al realizarles endoscopia. Los mecanismos responsables no se conocen con exactitud.

4.- FISIOPATOLOGIA

La heterogeniedad de la úlcera duodenal en su etiopatogenia, hace que las alteraciones fisiopatológicas presentes en la enfermedad no sean únicas, sino que engloban un conjunto variable.

Sin embargo, un buen conocimiento y comprensión de la fisiopatología pueden ayudar a conocer mejor la historia natural de la enfermedad, así como su tratamiento.

4.1 Fisiología de la secreción ácida

El estómago humano normal tiene mil millones de células parietales, que se localizan en las paredes de las glándulas oxínticas a lo largo del cuerpo y fundus gástrico.

Las células parietales presentan abundantes mitocondrias, necesarias para generar la energía precisa para el proceso secretor, unas estructuras tubulovesiculares y los canalículos secretores. Estas estructuras derivan del retículo endoplásmico liso y contienen la ATP-asa potasio-hidrogenión o bomba de protones, enzima responsable del paso final de la secreción ácida al intercambiar iones hidrogeno por iones potasio. Cuando la célula parietal es estimulada, las tubovesículas se fusionan con las membranas de los canalículos

secretores, aumentando la superficie secretora. Cuando la estimulación cede, los canalículos se colapsan y las tubovesículas vuelven a estar prominentes dentro del citoplasma celular (105).

La célula parietal se estimula a través de 3 vías que liberan mensajeros químicos. La vía neurocrina lo hace a través de la acetilcolina liberada de las terminaciones nerviosas postgangliónicas, la vía endocrina lo hace a través de hormonas como la gastrina y la vía paracrina a través de la histamina, que se libera localmente y difunde a través del espacio intercelular. A su vez existe una interdependencia entre estas vías lo cual complica más la fisiología secretora.

La célula parietal presenta receptores localizados a nivel de la membrana baso lateral. Estos receptores son receptores H₂ para la histamina (106) receptores muscarínicos (107) y receptores para la gastrina (108). Los receptores muscarínicos se estimulan por la acetilcolina y se bloquean por la atropina. Recientemente se han encontrado varios tipos (109) los M₁ presentes en neuronas, los M₂ en el miocardio y los M₃ en el músculo liso y células glandulares como las parietales.

Además de estos 3 receptores clásicos, se está investigando la presencia de receptores para otros compuestos tales como prostaglandinas, factor de crecimiento epidérmico,

somatostatina, que tienen un efecto inhibitorio antiseoretor (110).

Una vez que el receptor se activa se ponen en marcha los segundos mensajeros intracelulares que son el AMP ciclico y el calcio.

Los agentes colinérgicos y la gastrina actuan a través de elevar los depósitos intracelulares de calcio. Ambos agentes aumentan la formación de inositol trifosfato proveniente de los fosfolípidos de la membrana y este puede mediar en la movilización intracelular de calcio, aunque también se postula un aumento del flujo de calcio extracelular al citosol a través de uno canales que difieren de los canales clásicos de otros tejidos que se bloquean con antagonistas del calcio tales como verapamil y nifedipina (111, 112).

La elevación intracelular de calcio activa una cascada de enzimas de la familia de las protein kinasas y finalmente se activa la potasiohidrogenion ATP-asa.

La acción de la histamina se realiza a través de AMP-ciclíco. Cuando la histamina estimula al receptor, una subunidad de la adenociclasa unida al receptor a través de una proteina estimuladorea llamada Gs, cataliza la producción de AMP-ciclico. El aumento intracelular del AMP-c activa la

cadena de las proteinkinasa y estos activan a la potasio hidrogenion ATP-asa (113, 114).

Existen una serie de agentes antiseoretos como las prostaglandinas y somatostatina que actuan disminuyendo la produccion de AMP-C. Cuando estos agentes llegan a la membrana de la celula parietal, la proteina que liga al receptor con la adenil ciclase es de tipo inhibidor denominada Gi, disminuye la accion catalitica de la adenil ciclase y bloquea la sintesis de AMP-c (105, 115).

La celula parietal una vez activada debe secretar acido a un espacio con un pH de aproximadamente 1, desde un pH intracelular de 7,2, lo que implica un gradiente de concentracion entre 2,5 - 3 millones de veces superior.

Para conseguir la secrecion del ClH, la celula parietal dispone de una serie de bombas y canales ionicos a traves de los cuales se producen los movimientos de iones que participan en el proceso secretor y de mantenimiento de la homeostasis intracelular.

En el polo apical se encuentra la bomba de protones y canales para el cloro y el potasio. En la membrana basolateral se encuentra una bomba sodio-potasio y canales para cloro-bicarbonato, sodio hidrogeno y para el potasio (116, 117, 118).

La estimulación de la célula parietal provoca el aumento de la superficie secretora a través de la fusión de las tubovesículas con los canalículos intracelulares redistribuyéndose la K^+ H^+ -ATP-asa. Los protones intraparietales que provienen del H_2O son intercambiados por iones K extracelulares siendo la ATP-asa la catalizadora del proceso. Una vez que alcanzan el canalículo, se combinan con iones Cl que han llegado a estos canalículos al igual que el K , a través de los canales correspondientes.

Cada H^+ generado, hace que el OH^- restante a través de la anhidrasa carbónica, reaccione con CO_2 y forme $CO_3 H^-$ que pasa a la sangre intercambiándose por Cl^- en la membrana basolateral.

El ClH generado, es osmoticamente activo y hace que se forme un flujo de agua a través de la célula hacia los canalículos, creándose una secreción ácida que llega a la luz gástrica.

Fases de la secreción ácida:

La secreción ácida se divide clásicamente, aunque de forma algo artificial, en 4 períodos o fases que son la fase basal o interdigestiva y las fases cefálica, gástrica e intestinal.

a) Fase basal

El ácido se segrega en ausencia de estímulos externos, aunque puede influir el estado emocional del sujeto (119). La secreción basal varía entre 0-5 mmol/h aunque existe una gran variación entre individuos y es mayor en hombres que en mujeres, al igual que ocurre con la secreción estimulada, debido probablemente a la mayor masa de células parietales en el hombre y a una menor sensibilidad a la gastrina en las mujeres (120).

La secreción basal presenta un ritmo circadiano con el pico secretorio a media noche, siendo al amanecer el momento de menor secreción.

Este ritmo, no se correlaciona con los niveles de gastrina que no presentan un patrón circadiano, y parece que es la vía colinérgica la de mayor influencia ya que si le influyen la vagotomía y la atropina (121).

b) Fase cefálica

Viene a presentar entre el 30-50% de la secreción total ante una comida (122). Se activa a través del gusto, olor, visión o pensamientos de los alimentos (123), siendo el camino eferente el nervio vago.

La célula parietal presenta receptores para la acetilcolina lo que permite una estimulación directa. Pero existen otros mecanismos y así se ha visto que la estimulación vagal aumenta

la liberación de gastrina en el antro (124) pudiendo influir en esta liberación, la inhibición de somatostatina (125) y la liberación de bombesina (126).

c) Fase gástrica

Supone entre el 40-50% de la secreción total ácida frente a una comida.

La secreción ácida se estimula por factores mecánicos y por factores químicos.

La llegada de los alimentos produce distensión gástrica y esto produce estimulación de los receptores intramurales, poniéndose en marcha reflejos cortos y reflejos largos vagales que estimulan la secreción ácida. La vagotomía disminuye en un 80% la secreción inducida por distensión (127).

Aunque las proteínas apenas estimulan la secreción, los péptidos y los aminoácidos son potentes inductores de la secreción de gastrina y del ácido (128, 129).

La liberación de gastrina se produce por acción directa sobre las células G del antro.

La gastrina es una hormona polipeptídica segregada por las células G del antro y en el duodeno, existiendo diversos

tamaños moleculares con distinto origen y actividad biológica. La liberación de gastrina está gobernada por mecanismos diversos, siendo la liberación por vía vagal y la estimulación química del antro los principales.

Cuando el pH se eleva a 3,5 por el efecto tampon de la comida, se produce un fenómeno de feed-back que desencadena la liberación de gastrina (130) y que persiste hasta que el pH disminuye.

d) Fase intestinal

La llegada del quimo al duodeno inicia la fase intestinal de la secreción ácida, que representa el 5% de la secreción ácida en respuesta a una comida. En el duodeno se libera gastrina por estimulación química (131). También se han aislado en el cerdo un péptido (132) denominado entero-oxintina que pudiera contribuir a la secreción, aunque en el hombre no se ha definido.

Así mismo los aminoácidos que se absorben pueden directamente estimular las células parietales (133), siendo posible que la fase intestinal secretora esté en gran parte debido al efecto de los aminoácidos absorbidos.

Inhibidores de la secreción ácida:

La acidificación antral modula a través de un mecanismo de feed-back la liberación de gastrina, y así cuando el pH desciende por debajo de 3-3,5, comienza la inhibición descendiendo la gastrinemia, aboliéndose totalmente la liberación de gastrina cuando el pH alcanza 1,5 (134).

El mecanismo exacto de este feed-back no se conoce, aunque probablemente jueguen un papel las neuronas colinérgicas y no colinérgicas intramurales. También la somatostatina juega un papel frenador, pues inhibe la secreción de gastrina (135) y directamente de ácido (136).

Existen también una serie de mecanismos inhibitorios intestinales y así la llegada al duodeno de ácido, grasas y sustancias hiperosmolares desencadena una reducción de la secreción ácida provocada por fenómenos reflejos neurales y por liberación de unos péptidos hormonales tales como la secretina, somatostatina, neurotensina, enteroglucagon, VIP y GIP (137, 138, 139).

4.2 Alteraciones de la secreción ácida en la úlcera duodenal

La secreción de ácido está elevada en los ulcerosos duodenales con respecto a los controles, cuando las comparaciones son como grupo (140). Sin embargo, hay grandes diferencias

interindividuales y aproximadamente el 50% de los ulcerosos, tienen una secreción ácida basal dentro de los límites de la normalidad (141).

a) Aumento de la masa de células parietales

Los ulcerosos duodenales considerados como grupo, presentan una masa aumentada de células parietales frente a los controles (142), por lo que tienen una mayor capacidad secretora ante diversos estímulos.

No se conoce bien el origen de este aumento, aunque se especula con condicionantes genéticos. Con un hipertono basal o con una combinación de varios factores.

b) Aumento de la actividad de los sistemas estimulantes

Se ha sugerido que la hipersecreción gástrica observada en un porcentaje de ulcerosos duodenales, podría deberse a una hipertonia basal vagal y de hecho se propuso a la vagotomía como tratamiento (143). Sin embargo esta hipertonía no está demostrada (144), aunque haya estudios que sugieran que pueda existir en algunos pacientes (145).

Algunos autores han sugerido la presencia de un secretagogo distinto a la gastrina, que obtenido del plasma de ulcerosos estimula la secreción en ratas (146, 147). Sin embargo otros autores no han confirmado tales resultados (148).

Los ulcerosos tampoco tienen elevado la actividad histamínica, salvo los casos de mastocitosis sistémica, entidad patológica excepcional (149).

Se ha sugerido que en la úlcera duodenal existe una respuesta secretora exagerada al estímulo vagal en la fase cefálica. Esto se basa en que en la mayoría de las investigaciones, los pacientes con úlcera duodenal como grupo, presentan un incremento de ácido frente a los controles tras un estímulo con comida ficticia (150) que es el procedimiento más fisiológico para estudiar la fase cefálica.

Durante la fase gástrica, también se han descrito alteraciones en los ulcerosos duodenales. Así la distensión antral moderada, inhibe la secreción ácida basal y estimulada en los individuos sanos, pero en algunos pacientes ulcerosos la incrementa (151).

Diversos estudios demuestran que la respuesta secretora a la ingesta es mayor en ulcerosos duodenales que en controles (152), sin embargo otros autores opinan que la respuesta inicial sería igual pero más alargada en el tiempo (153).

Otros factores implicados durante la fase gástrica han sido, la presencia de una hipergastrinemia postprandial en los ulcerosos, como consecuencia de un defecto de las células D

(somatostatina) frenadoras del antro (154) y un aumento de la sensibilidad de las células parietales frente a la pentagastrina (155), lo cual hace que los ulcerosos necesiten menos estímulo para producir el mismo volumen de ácido.

Durante la fase intestinal, también se han observado respuesta hipersecretora de ácido en los pacientes con úlcera duodenal quizás debido a un aumento de enterooxintina (155).

c) Fracaso de los mecanismos de inhibición

En los ulcerosos duodenales se han escrito defectos en los mecanismos de inhibición de la secreción ácida. Así se ha demostrado que la secreción ácida y la liberación de gastrina eran casi abolidas en sujetos normales cuando se instilaba una comida acidificada, mientras que ello no ocurría en ulcerosos duodenales (156). La inhibición de la secreción gástrica en relación con la llegada de ácido al duodeno, se cree mediada por liberación de diversas hormonas. Al medir los niveles de algunas hormonas como la secretina, estos no difieren en los ulcerosos frente a los controles (157). Sin embargo se ha visto que los niveles plasmáticos de glucagón y de péptido inhibidor gástrico estaban elevados en un grupo de ulcerosos frente a controles (158).

Como conclusión podríamos decir, que no está claramente demostrado una alteración de los mecanismos inhibitorios en

todos los ulcerosos duodenales, aunque algunos pueden tener cierta alteración.

4.3 Alteraciones en los mecanismos de defensa

Los factores implicados en los mecanismos defensivos de la mucosa son el moco, bicarbonato, flujo sanguíneo y la capacidad de regeneración celular, pensándose que las prostaglandinas sintetizadas localmente juegan un papel modulador sobre estos factores.

Posiblemente los fallos en la defensa de la mucosa, tengan mucho menos peso en la patogenia de la úlcera duodenal que en la úlcera gástrica.

a) Secreción del moco

El epitelio gastroduodenal segrega una capa de moco que se adhiere a la superficie como un gel insoluble, y otra capa de moco soluble que se disuelve con el jugo gástrico. El grosor de la capa varia entre 250-500 micras, siendo sus funciones las de proteger formando una barrera funcional con el bicarbonato para dificultar la retrodifusión de hidrogeniones y la de lubricar la mucosa.

La capa de moco forma un gradiente de pH desde 1,5 en la superficie hasta 7 en la parte más profunda, siendo las glicoproteínas con ácido sialico y mucoproteínas, el principal componente (159).

La capa de moco puede alterarse por un aumento de la degradación (que puede producirse a través de pepsina, sales biliares, irritación mecánica etc), una disminución en la secreción y una calidad inadecuada del mismo. En algunos ulcerosos duodenales se ha visto una alteración de la capa de moco, barajándose la hipótesis que sea la pepsina por su poder mucolítico responsable de esta alteración (160).

b) Secreción de bicarbonato

El ácido que llega al estómago se neutraliza a través de 3 mecanismos: absorción de iones hidrógeno, neutralización por el bicarbonato pancreático y neutralización por el bicarbonato secretado por la mucosa duodenal. En ulcerosos duodenales no se ha demostrado que los 2 primeros mecanismos estén alterados, lo cual fija la atención sobre el posible papel de la secreción mucosa.

La mucosa gástrica y duodenal segregan bicarbonato (161), a través de un intercambio con cloruro. El bicarbonato contribuye al mantenimiento del gradiente de pH en la capa de moco.

La secreción en duodeno es 2 veces superior a la secreción gástrica y además existe un gradiente entre duodeno proximal y duodeno distal.

Las prostaglandinas de la clase A y E, la acidificación luminal y algunas hormonas como el VIP, son estimuladores de la secreción de bicarbonato.

Entre pacientes con úlcera duodenal, se ha demostrado un descenso en la secreción de bicarbonato en el duodeno proximal de dichos pacientes, tanto basalmente como con la llegada de ácido clorhídrico (162).

c) Flujo sanguíneo

Los vasos de la mucosa sirven de soporte para los procesos metabólicos, mecanismos defensivos y aportan energía para los procesos de reparación (163).

La disminución del flujo sanguíneo de la mucosa es un mecanismo de agresión, siendo la mucosa duodenal más sensible que la gástrica ante dicha disminución (164).

Diversos agentes ulcerogénicos actúan a través de un efecto sobre la vasculatura tales como el etanol, endotoxinas, pero sin embargo se conoce poco del papel del flujo de la mucosa en la génesis de la úlcera duodenal.

d) Reparación de la mucosa

El epitelio de superficie se repara en corto espacio de tiempo, debido a la migración activa celular desde el fondo de las foveas gástricas. Este proceso requiere una adecuada perfusión de la mucosa y se inhibe ante la presencia masiva de ácido (165).

e) Prostaglandinas

La mucosa gastroduodenal sintetiza diversas prostaglandinas provenientes del metabolismo del ácido araquidónico. Los principales efectos son la inhibición de la secreción ácida y la protección de la mucosa de forma multifactorial, incrementando la secreción de bicarbonato y de moco, así como son potentes vasodilatadores en la mucosa (166).

Los estudios intentando demostrar alteraciones en los niveles de prostaglandinas en los ulcerosos duodenales, han dado resultados discordantes y contradictorios por lo que no se conoce con exactitud su papel en la genesis ulcerosa. (167).

4.4 Motilidad gastroduodenal

Dentro del conjunto de los pacientes con úlcera duodenal, hay un subgrupo que presenta trastornos de la motilidad gastroduodenal. Durante la fase interdigestiva el complejo motor es similar con respecto a los sujetos sanos, pero sin embargo el vaciamiento gástrico tras una comida está

acelerado, lo que supone una carga ácida al duodeno (168). Además en estos pacientes, se ha demostrado que la acidificación duodenal no frena la actividad motora antral como ocurre normalmente (169).

5.- ANATOMIA PATOLOGICA

La úlcera péptica es una lesión crónica, generalmente solitaria, de la mucosa con un aspecto macro y microscópico característico.

El 90% de las úlceras duodenales se localizan en la primera porción del duodeno cerca del anillo pilórico.

La pared anterior suele afectarse con más frecuencia que la pared posterior y el tamaño es variable, aunque suelen tener un diámetro menor de 1 cm.

La úlcera péptica es un defecto en sacabocados de paredes relativamente rectas y de forma generalmente redondeada u oval, que penetran la muscularis mucosae. En ocasiones perfora a todas las capas y puede penetrar en vísceras.

La base suele ser limpia debida a la digestión péptica y en ocasiones se ven vasos. Suelen haber una retracción de la mucosa de alrededor.

La mucosa duodenal adyacente suele presentar una duodenitis, que en ocasiones es difusa y en ocasiones es erosiva, con presencia de infiltración celular. También en la úlcera

duodenal es frecuente encontrar una gastritis antral crónica, relacionada con la infección de *H. pylori*.

El aspecto histológico cambia según la actividad, cronicidad y grado de curación y en estado de necrosis hay clásicamente 4 zonas que van desde la superficie a la base y que son : capa de detritus fibrinoides y necrosis, debajo está la zona de infiltración celular activa con presencia de neutrófilos. Más en profundidad está la capa de tejido de granulación con mononucleares y finalmente existe una zona de cicatriz fibrosa (170).

6.- SINTOMATOLOGIA Y DIAGNOSTICO

Antes de la endoscopia, el diagnostico de la úlcera se basaba en la clínica del paciente y la confirmación se realizaba por radiografía.

Sin embargo, la sintomatología ulcerosa es poco específica y sensible confundiendo con frecuencia con cuadros dispépticos (171).

El síntoma más frecuente es el dolor, de localización epigástrico, que ocurre 1-3 horas después de las comidas, que le despierta por la noche y se alivia con los alcalinos y con la comida (172). Pueden existir muchos otros síntomas como nauseas, vómitos, eructos, pirosis etc pero son menos específicos.

Cuando surgen complicaciones como la hemorragia, que sucede en el 20% de los pacientes, pueden aparecer hematemesis y/o melena; si la úlcera se perfora (7% frecuencia) dolor intenso y defensa abdominal y en la estenosis (2%) vómitos por retención.

El mecanismo del dolor en la úlcera, no está bien definido y se ha visto que no hay una asociación entre acidificación y

dolor (173), por lo que deben existir otros mecanismos tales como trastornos de la motilidad y edema de la mucosa (174).

Además en los ulcerosos la sintomatología en cada paciente es muy variable, existiendo una respuesta alta al alivio con placebo (175), y no siendo un indicador fiable de cicatrización pues en la mayoría de los pacientes los síntomas desaparecen antes de haber cicatrizado la úlcera (176).

El diagnóstico confirmatorio de la presencia de una úlcera se realiza a través de radiografía o endoscopia, siendo hoy la endoscópica el procedimiento de mayor auge en el medio hospitalario, aunque la radiología utilizando técnicas de doble contraste proporcionan una fiabilidad muy alta.

Antes de los años 60 la endoscopia se practicaba con modelos rígidos y semirígidos y es a partir de 1957, cuando Basil Hirschowitz utiliza el primer prototipo de fibroendoscópico, cuando comienza la era actual, que ha ido mejorando con nuevos instrumentos ópticos con objetivos gran angulares y utilización de componente electrónicos con video (177).

Hoy en día la fibroendoscopia peroral es una exploración de rutina en los ulcerosos, que presenta muy pocas contraindicaciones, siendo la mayoría relativas y con escasas complicaciones, menos de 0,01% en las endoscopias selectivas, y algo

más en las urgentes. Además, con los nuevos angulares apenas presenta falsos negativos y tiene utilidad terapéutica en diversos procesos tales como pólipos, dilataciones, cuerpos extraños y técnicas hemostáticas en sangrantes (178).

La historia natural de la úlcera duodenal debe ser tenida en cuenta antes de iniciar un tratamiento. Además de la posibilidad de la aparición de las complicaciones ya señaladas, la úlcera duodenal es una entidad crónica recurrente, con exacerbaciones periódicas y con tendencia a la cicatrización espontánea lo cual no es sinónimo de curación (179).

La duración de la enfermedad es habitualmente muy larga y en ocasiones toda la vida, lo que nos recuerda el viejo adagio "una vez úlcera, siempre úlcera". Sin embargo después de diversos estudios (180,181) se ha comprobado que el curso clínico suele durar entre 15-25 años pasados los cuales la enfermedad tiende a resolverse espontáneamente, existiendo durante este curso una tendencia a la disminución progresiva de las recidivas.

7.- TRATAMIENTO MEDICO

Los objetivos del tratamiento son eliminar la mortalidad y reducir la morbilidad, disminuyendo los enormes costos economicosociales que la enfermedad ocasiona.

Para ello, acentuaremos con una serie de estrategias terapéuticas, encaminandas al tratamiento del brote ulceroso agudo y al tratamiento a largo plazo para prevenir la recidiva.

Hoy en día disponemos de diversos fármacos que han demostrado su eficacia frente a placebo (182). Dentro de las medidas generales apenas hay que variar las costumbres habituales insitiendo en evitar la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, así como suprimir el tabaco. Las modificaciones antes típicas, de la dieta, están hoy obsoletas.

Los fármacos empleados pueden dividirse en aquellos que áctuan frente al ácido y aquellos que son protectores de la mucosa.

7.1 Fármacos protectores de la mucosa

7.1.1 Sucralfato

El sucralfato es una sal de sulfato de sucrosa e hidróxido de aluminio, poco soluble en agua y que cuando llega al estómago forma una suspensión viscosa que se fija sobre el crater

ulceroso (183). Ante la presencia de ácido libera aluminio y se carga negativamente uniéndose electrostáticamente a proteínas, péptidos, metales, fármacos y mucina.

Este fármaco apenas se absorbe y el problema de la absorción de aluminio es insignificante salvo en tomadores crónicos con alteración de la función renal (184).

Su mecanismo de acción es múltiple evitando la lesión aguda de la mucosa, disminuyendo la inflamación y cicatrizando la úlcera. Actúa inhibiendo la acción de la pepsina, estimula la síntesis de prostaglandinas, de moco y de bicarbonato y facilita la división celular y restitución de la mucosa, estimulando el proceso de cicatrización. Es un fármaco con pocos efectos secundarios, destacando únicamente estreñimiento en el 5% de los pacientes e interacciona la absorción de otros fármacos como las quinolonas, teofilina, tetraciclina, digoxina, difenilhidantoína y amitriptilina.

En la úlcera duodenal se ha comparado en diversos estudios doble ciego frente a placebo, siendo estadísticamente superior al mismo con cifras de cicatrización del 34,7%, 77%, 82% a las 2, 4, 8 semanas respectivamente (183).

También se ha comparado frente a antagonistas H₂ a dosis de 1 g, 4 veces al día y con tasas de cicatrización similares a los

antagonistas H₂ con porcentajes de 73% y 87% a las 4 y 8 semanas.

En un estudio se ha alegado, que el sucralfato reduce los efectos nocivos del tabaco sobre la cicatrización de la úlcera (185), sin embargo otros autores no han llegado a las mismas conclusiones.

También se ha estudiado el efecto del sucralfato en el tratamiento de mantenimiento de la úlcera duodenal a dosis de 2 g día.

Los resultados son superiores a placebo y similares a los antagonistas H₂, aunque el número de pacientes es limitado. La cifra de recidiva al año oscilan en los diversos estudios entre un 38-58% (186).

7.1.2 Prostaglandinas

Las prostaglandinas sintéticas son análogas de la prostaglandinas E endógenas de la mucosa, metabolitos del ácido araquidónico producidas por la vía de la ciclooxigenasa.

Las prostaglandinas ejercen su efecto terapéutico a través de 2 mecanismos. A dosis bajas tienen un efecto protector de la mucosa, estimulando la secreción de moco y bicarbonato, y manteniendo el flujo sanguíneo de la mucosa.

Cuando se usan como tratamiento de la úlcera duodenal a dosis no antisecretoras son de escasa eficacia (187).

A dosis altas tienen efecto antisecretor a través de disminuir la respuesta de la adenilciclase, la inhibición ácida a diferencia de otros antisecretores, no se acompaña de elevación de la gastrina (188). Cuando se han realizado ensayos clínicos, a dosis antisecretoras, en úlcera duodenal los resultados han sido similares a los conseguidos con antagonistas H₂, aunque en general hay una tendencia favorable a estos últimos que además mejoran más rápidamente la sintomatología (189).

Las prostaglandinas presentan como efecto secundario más frecuente las diarreas, estando contraindicadas en el embarazo ya que debido a su efecto sobre la musculatura lisa pueden inducir al aborto.

Como conclusión su papel terapéutico en la úlcera duodenal es limitado y las prostaglandinas parecen dirigirse más a la profilaxis y tratamiento de las lesiones relacionadas con AINES.

7.1.3 Acexamato de cinc

El acexamato de cinc tiene también un mecanismo doble de actuación. Por un lado presenta efecto antisecretor por disminución de la liberación de la histamina, al inhibir la

degranulación de los mastocitos (190). Además, posee efecto protector de la mucosa, ya que estimula la síntesis de moco y prostaglandinas y aumenta la capacidad de regeneración celular (191).

En los ensayos clínicos a dosis de 600-900 mg/día en el tratamiento de la úlcera duodenal, consigue unas tasas de cicatrización similares a los antagonistas H₂, con un posible beneficio suplementario en los pacientes fumadores (192).

7.1.4 Bismuto

El bismuto ha sido utilizado en diversos procesos patológicos incluyendo problemas gástricos, hasta que hace unos 20 años, se retiró por cuadros tóxicos neurológicos (193).

Sin embargo, la aparición de nuevos compuestos de tipo coloidal con escasa absorción, tales como el salicilato de bismuto y el subcitrato de bismuto han reavivado su uso.

El subcitrato de bismuto ha sido ampliamente estudiado como agente antiulceroso. Es una sal estable que actúa sobre las proteínas, formando un complejo sobre el cráter ulceroso protegiéndole de la digestión péptica. Además estimula la producción de prostaglandinas y moco, y favorece la epitelización (194).

También presenta una acción frente al *H. pylori* y aunque no logra erradicar al mismo en un porcentaje alto, puede emplearse con otros fármacos tales como antibióticos para intentar disminuir las recidivas ulcerosas.

Su eficacia terapéutica a dosis de 120 mg cuatro veces al día, en el brote agudo de la úlcera duodenal ha sido estudiada en diversos ensayos clínicos, con resultados similares a los antagonistas H₂ (195) y en algún caso ventajas terapéuticas en las úlceras refractarias (196).

7.2. Fármacos que actúan en el control de la acidez

7.2.1 Anticolinérgicos-Antimuscarínicos

Los antagonistas muscarínicos no selectivos tipo atropina han sido abandonados debido a sus efectos secundarios tales como sequedad de boca, visión borrosa, exacerbación de glaucoma, retención urinaria etc.

Hoy en día se han desarrollado unos antagonistas selectivos M₁ como la telencepina y pirencepina con menos efectos adversos.

La pirencepina a dosis de 100-150 mg/día produce una cicatrización en la úlcera duodenal del 70-87% en 4-6 semanas (197).

Su nivel de inhibición de la secreción basal es de alrededor del 50% y del 40% sobre la estimulada con pentagastrina.

Hoy en día debido a que disponemos de agentes antisecretores más potentes y con menos efectos secundarios, el papel de los antimuscarínicos en el tratamiento de la úlcera duodenal ha quedado en un segundo plano.

7.2.2 Antiácidos

Los antiácidos constituyen un grupo terapéutico, que actúan neutralizando el ácido del estómago. Al reaccionar con el ácido clorhídrico forman una sal y agua elevándose el pH intraluminal.

Durante muchas décadas, han sido fármacos usados para tratar molestias tipo dispepsia y solo en los últimos años, se ha podido definir con más claridad su papel en el tratamiento de la úlcera duodenal.

Su mecanismo de acción fundamental es su papel neutralizante, por lo que se han intentado desarrollar fármacos más concentrados y potentes para administrar altas dosis con una capacidad neutralizante elevada (198).

Sin embargo se ha visto en otros estudios, que una capacidad neutralizante baja (menos de 200 mmol/día) es tan efectiva como la cimetidina para la cicatrización de la úlcera duodenal (199), por lo que se barajan otros mecanismos de acción de

tipo citoprotector con capacidad de estimular la producción de prostaglandinas (200).

Existen 2 grupos de antiácidos: aquellos que reaccionan con el ácido, por la porción aniónica de la molécula tipo bicarbonato sódico y carbonato cálcico y aquellos que lo hacen por la porción catiónica tipo hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

Bicarbonato sodico: Tiene una acción muy potente pero muy transitoria. Se ha utilizado y utiliza mucho pero no debe recomendarse ya que se absorbe y puede provocar retención hídrica por su contenido en sodio y alcalosis metabólica.

Carbonato cálcico: Es también potente aunque menos rápido que el bicarbonato sódico. También se absorbe y el calcio puede provocar hipercalcemia. Tiene efecto rebote posiblemente debido a que el calcio es un estimulante de la secreción ácida.

Hidróxido de aluminio: Se absorbe poco, pero el aluminio puede depositarse en algunos tejidos como el cerebro.

Produce estreñimiento ya que inhibe la motilidad gastrointestinal.

Puede quelar diversos agentes como el hierro, tetraciclinas, fosfato, fluor.

Hidróxido de magnesio: Es también un potente antiácido que puede combinarse con preparados de aluminio debido a sus propiedades laxantes. En sujetos con insuficiencia renal puede producir hipermagnesemia.

Eficacia clínica: Los antiácidos se han empleado mucho en ensayos clínicos pero como medicación concomitante para alivio sintomático. Sin embargo en diversos ensayos han sido comparados como medicación a estudiar frente a placebo o a antagonistas H₂ (201). Los resultados han mostrado su superioridad frente a placebo y resultados comparables a los antagonistas H₂.

También han mostrado su eficacia en el tratamiento de mantenimiento para evitar la recidiva en la úlcera duodenal (202).

Su administración debe ser después de las comidas para evitar un vaciado rápido del estómago y las dosis son variables con tomas entre 15 y 60 ml.

7.2.3 Antagonistas de los receptores H₂

En 1972, J. Black posteriormente galardonado con el Premio Nobel, descubrió el primer antagonista de los receptores H₂ la burimamida (203).

Desde entonces hasta la actualidad los antagonistas han constituido el grupo terapéutico de primera elección en el tratamiento de las enfermedades con el ácido.

Hoy en día se dispone de cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y en algunos países roxatidina, siendo la ranitidina el fármaco más empleado.

Actúan a través de bloquear los receptores H₂ presentes en la membrana basolateral de la célula parietal con lo que inhiben la secreción basal y la estimulada ya que la histamina además de activar su propio receptor modula la acción de los demás receptores.

La cimetidina presenta un anillo imidazol en su molécula y es la de menor potencia, la ranitidina tiene un anillo furano y es 4-10 veces más potente que la cimetidina, la nizatidina tiene similar potencia a la ranitidina y presenta un anillo tiazol y finalmente la famotidina es 20-50 veces más potente que la cimetidina y tiene un anillo tiazol (204).

Las dosis equipotentes son famotidina 40 mg, ranitidina 300 mg, nizatidina 300 mg y cimetidina 1200-1600 mg con lo que se consiguen un porcentaje de inhibición de la secreción total ácida diaria entre 50-70%, y en general aunque se aumenten las dosis los porcentajes de inhibición apenas varían. Producen una ligera elevación de la gastrina 10-20 mg/l y disminuye la actividad péptica, debido al ascenso del pH (205).

Cuando se suspende el tratamiento, la secreción vuelve rápidamente a sus valores previos e incluso puede haber un cierto aumento tipo fenómeno de rebote (206).

La farmacocinética (204) presenta una absorción rápida con una biodisponibilidad del 43-60%, excepto nizatidina que apenas tiene efecto primer paso hepático y es cercana al 100%. El pico se alcanza entre 1-3 horas y difunden por todo el organismo alcanzando el líquido cefalorraquídeo, atraviesan la placenta y difunden en la leche materna.

Su vida media es entre 1,5-4 horas y se eliminan por metabolismo hepático y riñón, siendo el hígado la principal vía para cimetidina, ranitidina y famotidina y el riñón para la nizatidina. Este fármaco es el único que presenta algún metabolito activo.

Entre los sujetos con insuficiencia renal, niños y ancianos puede ser necesario ajustar la dosis.

Los efectos secundarios que presentan, son escasos siendo los más frecuentes la diarrea (1-3%), cefalea (2-3%), somnolencia (1-2%), astenia (2%), mialgias (2%) y estreñimiento (1%).

Existen otros efectos que ocurren con una prevalencia inferior al 1% tales como confusión mental, mareo, ginecomastia, disminución de la libido, alteraciones hematológicas, alteraciones hepáticas, bradicardia, taquicardia, hipotensión etc.

La cimetidina y la ranitidina pueden aumentar los niveles de prolactina originando galactorrea y ginecomastia (207).

La cimetidina altera el metabolismo del estradiol y la unión de la hidrotosterona a su receptor lo que puede provocar impotencia y disminución de la libido (208).

Se han descrito afectación hepática con alteraciones transitorias de los enzimas e incluso hepatitis (209). En el miocardio existen receptores H₂ lo que justificaría los efectos sobre el ritmo cardiaco y el efecto inotrope negativo descritos con la famotidina (210).

La cimetidina y la ranitidina 5-10 veces menos, interaccionan con el citocromo P-450 lo que hace que tengan interacciones con muchos otros fármacos, aunque solo con algunos que tienen unos límites terapéuticos pequeños tienen trascendencia clínica, tales como benzodiazepinas, teofilina, warfarina y difenilhidantoina (211).

También pueden de forma competitiva alterar la secreción tubular de fármacos tales como la procainamida y teofilina.

Además pueden alterar la absorción de otros medicamentos al elevar el pH gástrico como sucede con la cimetidina y ketoconazol.

También la cimetidina aumenta la absorción del alcohol ya que inhibe la alcohol deshidrogenasa gástrica.

Existen fármacos tales como los hidróxidos de aluminio y magnesio que disminuyen la biodisponibilidad de los antagonistas H₂, por lo que debe tenerse en cuenta si se asocian en el tratamiento de la úlcera (204).

La eficacia clínica en el tratamiento de la úlcera duodenal ha sido comprobada en diversos estudios clínicos, siendo similar para todos los antagonistas disponibles. Los porcentajes de cicatrización son superiores a placebo de forma significativa

y oscilan alrededor de 51%, 78% y 92% a los 2, 4 y 8 semanas respectivamente (204).

A partir de las 8 semanas la curva de cicatrización tiende a ser plana aunque algunos pacientes cicatrizan alargando unas semanas más el tratamiento.

No está claramente demostrado que aumentando las dosis habituales, los porcentajes de cicatrización mejores de forma significativa (212).

La creencia de la relación entre secreción ácida nocturna y úlcera ha llevado a dar los antagonistas H₂, en dosis única nocturna con resultados similares a cuando se fracciona la dosis (213).

Además existe cierta controversia de cuando es el momento más apropiado de administrar la dosis nocturna con el fin de obtener una mejor inhibición, unos preconizan dosis después de una cena temprana y otros tardía justo antes de acostarse.

Los antagonistas H₂ además producen rápido alivio sintomático, aunque no siempre existe una relación estrecha entre cicatrización y sintomatología.

También los antagonistas H2 han demostrado ser superiores a placebo en la prevención de la recurrencia de la úlcera duodenal, con una eficacia alrededor del 75% de los pacientes durante el primer año (214), aunque existen recidivas asintomáticas que hacen, que si se realizan endoscopias rutinarias durante el mantenimiento, los porcentajes de recidiva se elevan hasta el 48% (215).

III OMEPRAZOL

1.- HISTORIA DEL DESARROLLO DE OMEPRAZOL

En 1966 , Astra comenzó la búsqueda de un antiselector gástrico, al comprobar que algunos anestésicos locales disminuían la secreción ácida cuando se administraban por vía oral.

Se comenzó a partir de compuestos con semejanza estructural a la lidocaina, finalizando en parte la investigación con el compuesto H81/75, que era un antiselector potente en ratas, pero no en humanos.

En 1972 y usando el modelo de fístula crónica en perros, se comprobó como un antivírico el CMN 131 era un antiselector aunque hepatotóxico. Se comenzaron a realizar cambios en las moléculas y así se llegó en 1974 al timoprazol que es el origen de los piridinmetilsulfinil bencimidazoles. Este compuesto además de antiselector, bloqueaba la captación tiroidea de iodo por lo que no podía usarse. Un derivado el picoprazol, sintetizado en 1976, carecía de efectos tóxicos y tenía gran potencia antiselectora.

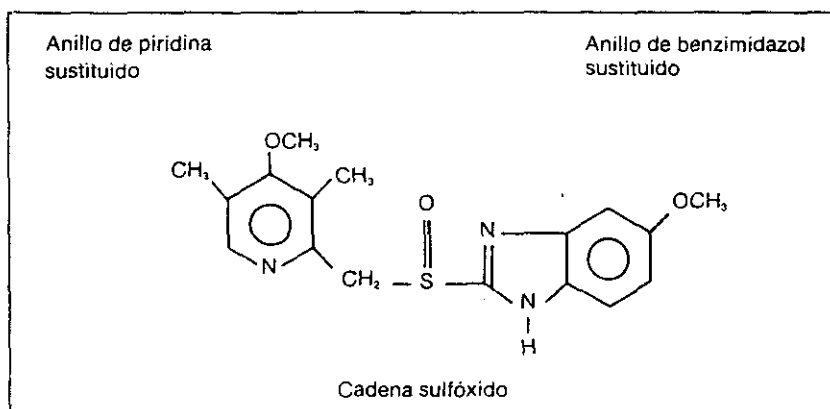
Mientras tanto, un grupo de investigadores de la Universidad de Berkeley en California, publicó el descubrimiento de un

enzima la H^+ , K^+ -ATPasa en las células oxínticas de la mucosa gástrica de rana (216).

Pronto se demostró que el picoprazol inhibía este enzima, paso final en la secreción de ácido clorhídrico.

Se siguió investigando en compuestos afines con mayor estabilidad, modificando fundamentalmente el anillo piridínico y por fin en 1979 se sintetizó el omeprazol, que fue elegido como candidato para inicio de estudios en animales y posteriormente en humanos (217).

2.- QUIMICA



La molécula de omeprazol se compone de 3 partes necesarias para su acción biológica (218), un anillo piridínico sustituido, un anillo benzimidazol sustituido y una cadena sulfoxido de conexión.

El peso molecular es de 345,42.

El omeprazol es lipofílico y penetra con facilidad las membranas, siendo solo ligeramente hidrosoluble. Es una base

débil, debido a la presencia del anillo piridínico, lo que le confiere especial afinidad para los medios ácidos.

La estabilidad es dependiente del pH con una vida media de degradación de 10 meses a un pH de 11 y de unos 2 minutos con un pH de 2. Debido a ello la forma oral se presenta en forma de cápsula de gelatina dura con granulos de recubrimiento entérico, que liberan el omeprazol cuando el pH alcanza 6 a nivel intestinal.

Existe también dos formas de presentación intravenosa, para inyección directa I.V y otra para solución.

3.- FARMACOLOGIA

3.1 Modo de acción

La función de la célula parietal consiste en secretar ClH, respondiendo a una serie de estímulos externos y a unos segundos mensajeros intracelulares. La $K^+ H^+$ ATPasa es una enzima responsable final del proceso secretor, y su inhibición origina inhibición de la secreción ácida.

Existen varios tipos de bombas de protones en las células de los mamíferos. La mitocondrial y la vacuolar constan de varias subunidades y solo transportan H^+ generando un medio ácido no mas bajo de un pH de 4,5. La bomba de protones gástrica es diferente tanto estructuralmente como mecanicamente. Consta de una subunidad catalítica con una secuencia de 1033 aminoácidos y una subunidad beta de función no definida.

El 80% se encuentra a nivel citosólico, el 15% a nivel de membrana y el 5% a nivel luminal o extracitosólico. Con la célula en reposo el enzima se localiza en las tubulovesículas y cuando la célula es estimulada se localiza en los microvillis de los canalículos secretores.

La subunidad catalítica reacciona con el ATP y obtiene la energia para el transporte vectorial de iones H hacia la luz y de iones K hacia el interior, frente a un gradiente de H^+ de

2,5-3 millones, con elevadas concentraciones de hidrogeniones en los canalículos secretores.

Existen enzimas parecidos pero no idénticos en los tubulos colectores corticales y en el colon distal (219).

El omeprazol una vez en la sangre, debido a su afinidad por los medios ácidos, se capta por los canalículos secretores de la célula parietal y allí capta un protón y forma el compuesto activo la sulfonamida, concentrándose en el canalículo debido a las dificultades que presenten las moléculas cargadas para atravesar membranas.

El omeprazol activado se liga de forma irreversible, a través de grupos sulfidrilos a la $H^+ K^+$ ATPasa, y la inactiva (220).

La célula parietal tarda entre 3-5 días en sintetizar de nuevo el enzima, que es el tiempo necesario para volver a la secreción ácida previa a la toma de omeprazol.

3.2 Farmacodinamia

Los estudios farmacológicos se han realizado en diversos animales de experimentación (perro, rata, ratón y cobaya), así como en el hombre.

a) Animales de experimentación

Los estudios con dosis únicas han mostrado que el grado de inhibición ácida, se correlaciona directamente con la dosis administrada y con el area bajo la curva concentración plasmática-tiempo, de omeprazol (221). El efecto de omeprazol es prolongado y no existe una correlación directa entre la concentración plasmática en um momento dado y el grado de inhibición ácida.

La duración del efecto con dosis únicas intraduodenales de 2-20 veces el valor de la dosis, que causa el 50% de la inhibición máxima del ácido, han mostrado un efecto inhibidor durante 2-4 días disminuyendo el efecto linealmente con el tiempo.

Los estudios con dosis repetidas en el perro han mostrado que se alcanza un nivel estable trás la quinta dosis, manteniendose este durante el tratamiento prolongado sin fenomenos de taquifilaxia y sin efecto rebote con la suspensión (222).

La inhibición de la secreción ácida en los animales se acompaña con un aumento de los niveles de gastrina, como respuesta fisiológica de feed-back, al igual que ocurre con otros fármacos antisecreores. Las dosis elevadas de 80 $\mu\text{mol/Kg/día}$ aumentaban la gastrina unas 10 veces y las dosis de 0,5

$\mu\text{mol/Kg/día}$ que causaban un 50% de reducción de la secreción apenas modificaba la gastrina (223).

b) Estudios en humanos

Los estudios con dosis únicas orales mostraban una inhibición de la secreción ácida dependiente de la dosis, pero no con la concentración plasmática en un intervalo determinado. Esto es debido a la acción persistente del omeprazol sobre la célula parietal. Después de una dosis única la secreción retorna a la normalidad en 2-3 días.

La inhibición del ácido es independiente del estímulo utilizado para activar la secreción ácida (224). Con dosis repetidas orales se ha visto, como el efecto antisecretor aumenta durante los primeros 4 días de la administración de las dosis repetida y luego se estabiliza. 20 mg causan una disminución media a la acidez intragástrica de 24 horas alrededor del 80%, frente al 70% que se alcanzan con dosis plenas de antagonistas H_2 (225, 226). Los estudios con dosis repetidas han mostrado como 10 mg generan un nivel inconstante de inhibición ácida, que 20 mg consiguen un control eficaz y que en general dosis más elevadas añaden poco beneficio extra; así como tampoco existe beneficio si empleamos una dosis oral de ataque.

El tratamiento con 20 mg aunque eficaz en el control de la secreción, no produce aclorhidria. Para obtener un pH por encima de 4 de forma permanente se requieren dosis intravenosas

muy elevadas tales como 80 mg I.V, seguidas con dosis continuas de 8 mg/h (227).

Los niveles de gastrina con 20 mg de omeprazol se elevan ligeramente a niveles similares que lo hace después de una vagotomía supraselectiva y vuelven a la normalidad a la semana de suspender el omeprazol. Durante tratamientos prolongados no se producen aumentos progresivos de la gastrina (228).

No se han encontrado efectos significativos del omeprazol sobre la pepsina, factor intrínseco, péptidos y hormonas intestinales ni sobre la velocidad de vaciamiento gástrico ni esfínter esofágico inferior (229).

3.3 Farmacocinética

Los estudios en ratón, con omeprazol radiomarcado con carbono 14, han mostrado como a las 16 horas el radiomarcado, se localizaba en la pared gástrica y estudios microscópicos evidenciaban que prácticamente todo estaba en las células parietales (230).

Los estudios en humanos demuestran como el omeprazol se absorbe rápidamente, con el pico plasmático a los 30 minutos en las formas de suspensión tamponadas y de 1-3 horas en las cápsulas con recubrimiento entérico. El volumen de

distribución es de 0,3 litros/Kg y la vida media plasmática menor de 1 hora, desapareciendo totalmente a las 3-4 horas. Se metaboliza en un hígado, donde interacciona con el citocromo P-450, y tiene 2 metabolitos principales la sulfona y el hidroximeprazol que son inactivos. El 80% de la dosis se elimina por la orina y el resto por vía biliar.

La biodisponibilidad de una sola dosis es del 35% y después de dosis repetidas llega al 60% (231).

4.- TOXICOLOGIA

La toxicidad aguda estudiada en ratones y ratas fue muy baja, no encontrándose una dosis letal 50, ya que la mayor dosis que podía administrarse no causaba la muerte a ninguna de las especies. En los estudios de toxicidad subcrónica no se han hallado cambios significativos en la supervivencia, peso corporal ni parámetros hematológicos.

Tampoco se ha encontrado evidencia de mutagenicidad ni teratogenicidad (232).

Los estudios de toxicología crónica se han realizado con ratas, ratones y perros. En las ratas y ratones se emplearon dosis de 40, 125 y 400 $\mu\text{mol/Kg/día}$ durante 2 años. En el perro se emplearon dosis de 2, 16, 80 $\mu\text{mol/Kg/día}$ durante 1 año.

En las 3 especies se encontró un aumento del peso del estómago así como del grosor de la mucosa, pero solo en la rata y fundamentalmente en las ratas hembras se apreció hiperplasia de las células ECL y a los 18 meses, lo que supone prácticamente toda la vida de la rata, la aparición de unos carcinoides en algunas ratas, sin apreciarse metastasis.

Al estudiar si el fenómeno era debido a un efecto directo del fármaco, se ha comprobado como es la gastrina la responsable

del mismo ya que cuando se repite el experimento pero se practica una antrectomia, fuente de la gastrina, los carcinoides no se producen y cualquier fármaco que eleva la gastrina en la rata, o la administración exógena de gastrina, provocan un cuadro similar.

El que sea la rata, y no otros animales viene dado porque la rata tiene una mucosa mucho más rica en células endocrinas y sobre todo ECL lo que habla de una toxicidad especie-específica (233).

Cuando un estudio similar se ha repetido con ranitidina a dosis equipotentes los resultados han sido similares con aparición de carcinoides en las ratas tratadas (234).

La importancia de estos estudios ha querido de forma errónea extrapolarse al hombre. Las dosis empleadas en las ratas eran entre 35-350 veces la dosis habitual en un sujeto de 50 Kg de peso.

Además de las diferencias de la mucosa gástrica humana con la de la rata, los estudios realizados en personas durante tratamientos crónicos de hasta 5 años con omeprazol han mostrado una hipergastrinemia moderada sin cambios significativos en la mucosa gástrica, con la presencia de una leve hiperplasia de

las células ECL sin cambios displásicos y relacionada con la gastritis crónica atrófica y no con el omeprazol (235, 236).

Dentro del capítulo de la toxicidad algunos autores han provisto la teoría de la posible genotoxicidad del omeprazol basado en estudios de síntesis no programada de DNA (237). Sin embargo, estudios previos realizados contradicen los resultados aquí obtenidos y además, se ha comprobado como el método empleado es incorrecto para el estudio de la genotoxicidad (238).

Estudios realizados acerca de las inducciones del omeprazol sobre el citocromo P-450, han llevado a algunos autores a proponer que el omeprazol puede potenciar la hepatotoxicidad de la fenacetina o el paracetamol e incluso activar algunos procarcinógenos (239).

Sin embargo al analizar las interacciones con las distintas fracciones del citocromo P-450, se han comprobado como tal hipótesis es infundada (240).

5.- CLINICA

5.1 Úlcera duodenal

La eficacia del omeprazol en el tratamiento de la úlcera duodenal, ha sido estudiada a través de estudios abiertos, estudios de comparación de dosis, estudio frente a placebo y estudios controlados frente a antagonistas H2 fundamentalmente ranitidina y cimetidina (241).

De los estudios comparativos de multidosis se ha comprobado, como la rapidez de la cicatrización está relacionada parcialmente con la dosis, pero no existe una clara ventaja terapéutica en sobrepasar 20 mg día, con la cual los porcentajes de cicatrización a las 4 semanas sobrepasan el 90%.

Más de 3.000 pacientes se han estudiado en los estudios comparativos frente a los antagonistas H2.

ULCERA DUODENAL: OMEPRAZOL FRENTE A RANITIDINACICATRIZACION

<u>Autor</u>	<u>Dosis (mq)</u>	<u>N</u>	<u>2 sem</u>	<u>4 sem</u>	<u>6 sem</u>	<u>8 sem</u>
Chelvan	0-20	114	75(*)	97(*)		
(242)	R-300	115	46	83		
Mc Farland	0-20	126	79(*)	91(*)		
(243)	R-300	122	61	80		
Hui	0-10	83	77	95		
(244)	0-20	87	86(*)	96		
	R-150x2	84	63	93		
Marks	0-20	69	65(*)	97		
(245)	R-300	66	39	81		
Classen	0-20	146	72(*)	96		
(246)	R-150x2	160	59	92		
Mulder	0-20	91	63	91		
(247)	R-150x2	90	65	96		
Barbara	0-20	64	66	97(*)	100(*)	
(248)	R-150x2	64	53	85	92	

ULCERA DUODENAL OMEPRAZOL FRENTE A RANITIDINA

CICATRIZACION

<u>Autor</u>	<u>Dosis (mg)</u>	<u>N</u>	2 sem	4 sem	6 sem	8 sem
Bardham	0-20	34	83 (*)	97 (*)		100
(249)	0-40	36	83 (*)	100 (*)		100
	R-150x2	35	53	82		94
Van Deventer	0-20	151	42 (*)	82 (*)		
(250)	R-150x2	158	34	63		
Lind	0-20	167	70 (*)	94		
(251)	R-150x2	163	54	88		
Coperative	0-40	94	68 (*)	99 (*)		100
study group	R-150x2	94	48	88		97
(252)						
Gloria	0-20	89	83 (*)	97 (*)		
(253)	R-150x2	88	32	74		
Lanza	0-20	131	31	81 (*)		
(254)	0-40	132	39	82 (*)		
	R-300	134	24	64		
Sabbatini I	0-20	71	66	92	99	
(255)	R300	74	54	91	96	

ULCERA DUODENAL OMEPRAZOL FRENTE A RANITIDINA

<u>Autor</u>	<u>Dosis (mg)</u>	<u>N</u>	<u>CICATRIZACION</u>			
			2 sem	4 sem	6 sem	8 sem
Sabbatini II	0-20	61	66	97 (*)	100 (*)	
(255)	R-300	60	53	85	92	
Valenzuela	0-20	151	42	82 (*)		
(256)	R-150x2	158	34	63		
Kager	0-30	74	70 (*)	92	97	
(257)	R-150x2	73	55	87	95	

(*) : $p < 0,05$

ULCERA DUODENAL: OMEPRAZOL FRENTE A CIMETIDINACICATRIZACION

<u>Autor</u>	<u>Dosis (mg)</u>	<u>N</u>	2 sem	4 sem	6 sem	8 sem
Archambault	0-20	80	58 (*)	84 (*)	88	
(258)	C-600x2	79	46	80	89	
Bigard	0-20	124	65 (*)	90 (*)		
(259)	C-400x2	131	44	79		
Crowe	0-20	98	62 (*)	84 (*)		
(260)	C-800	91	33	72		
Dahlgren	0-30	73	66 (*)	97 (*)	100 (*)	
(261)	C-400x2	66	45	84	92	
H. Davis 1	0-20	41	56 (*)	80		
(262)	C-800	38	29	66		
H. Davis 2	0-20	57	67 (*)	88		
	C-800	52	36	58		
Hetzel	0-40	48	82 (*)	100 (*)		
(263)	C-400x2	49	49	80		
Lauritsen	0-30	67	73 (*)	92 (*)		
(264)	C-200x5	65	46	74		

Wilairatana 0-20	121	65(*)	97(*)
(265) C-800	122	45	85
Devis 0-20	121	65(*)	97(*)
(266) C-800	122	45	85
Gustavsson 0-40	45	76(*)	98(*)
(267) C-400x2	43	40	71

(*): $P < 0,05$

Los resultados muestran porcentajes de cicatrización a las 2 semanas entre el 31% al 86% con omeprazol, entre el 24% al 65% con ranitidina y entre el 29% al 49% con cimetidina. Los porcentajes a las 4 semanas son con omeprazol del 81% al 97%, con ranitidina 63% al 96% y con cimetidina del 58% al 84%.

Se han realizado diversos metaanálisis comparando los niveles de eficacia de omeprazol frente a ranitidina en los diferentes estudios publicados (268, 269, 270). Las ganancias terapéuticas con omeprazol a las 2 semanas son 14,1 puntos, 16,5 puntos y 16 puntos respectivamente. A las 4 semanas son también favorables al omeprazol con 8,7 puntos, 9,7 puntos y 10 puntos. En los estudios que llegaron hasta 6-8 semanas también el omeprazol suponía una ventaja de 5,9 puntos sobre la ranitidina. En general las tasas de cicatrización fueron

inferiores en fumadores que en no fumadores y las úlceras grandes cicatrizaron más lentamente.

Cuando se analiza el alivio sintomático, en todos los metaanálisis se aprecia una superioridad del omeprazol frente a la ranitidina.

Los pacientes resistentes a los antagonistas H₂, que constituyen un 5-10% del total, son un grupo que obtienen un claro beneficio del tratamiento con omeprazol. Diversos estudios comparativos y no comparativos han mostrado tanto en la úlcera duodenal como en la gástrica, la gran eficacia del omeprazol alcanzando porcentajes de cicatrización superiores al 90% en 4-8 semanas considerando que 40 mg es la dosis óptima (268, 271).

Otro capítulo que está actualmente en estudio pero del que ya se conocen datos es el papel del omeprazol en la terapia de mantenimiento en la úlcera duodenal. En esta indicación ha surgido el modelo terapéutico de fin de semana, es decir tratar únicamente viernes, sábados y domingos a dosis plena de 20 mg. Esta pauta se basa en la mayor potencia antisecretora y larga duración de acción del omeprazol. Con esta dosis la tasa de recidiva de la úlcera duodenal a los 6 meses de tratamiento varia entre el 23%-31% (272, 273).

Estas cifras son significativamente menores que las observadas con placebo (67%) y similares a las obtenidas con el modelo de tratamiento diario con 10 mg de omeprazol, cuyas tasas varían entre el 19%-27% a los 6 meses.

Un aspecto a destacar es que una vez suspendido el tratamiento las cifras de recidiva ulcerosa son similares con omeprazol que con antagonistas H₂ (241).

5.2 Úlcera gástrica

El papel del omeprazol en el tratamiento agudo de la úlcera gástrica se ha estudiado a través de estudios abiertos no comparativos y en estudios comparativos frente a antagonistas H₂ (274).

Los porcentajes de cicatrización a las 8 semanas oscilaron entre el 84%-96% frente al 74%-90% con antagonistas H₂. Cuando se realiza un metaanálisis de los estudios frente a ranitidina (270) encontramos unas ventajas terapéuticas de 11 puntos a las 4 semanas a favor de omeprazol (73% frente a 62%) y de 6 puntos (91% frente a 85%) a las 8 semanas, teniendo ambos valores significación estadística.

Cuando se analiza el alivio sintomático, a las 2 semanas el 65% de los pacientes tratados con omeprazol estaban sin síntomas frente al 56% con ranitidina ($p < 0,05$. $n=711$). De la

misma forma omeprazol fue más eficaz en el alivio del dolor diurno (77% frente al 70%; $p < 0,05$) y del dolor nocturno (87% a 82%).

En el estudio más amplio realizado (275) con 602 pacientes se compararon omeprazol 40 mg, omeprazol 20 mg y ranitidina 150 mg BID. A las 4 semanas los porcentajes de cicatrización fueron 80%, 69% y 59% respectivamente con diferencias significativas de ambas dosis de omeprazol sobre ranitidina. A las 8 semanas fueron 96%, 89% y 85%, siendo estadísticamente significativas las diferencias entre omeprazol 40 mg y ranitidina.

A su vez las diferencias entre ambas dosis de omeprazol tuvieron significación estadística a las 4 y 8 semanas. Los pacientes tratados con omeprazol 40 mg tuvieron además una mayor rapidez en la desaparición de los síntomas. Cuando se analizó un subgrupo de 68 pacientes tomando AINES se vio como los porcentajes de cicatrización no variaban en los grupos de omeprazol pero disminuían en los tratados con ranitidina (4 semanas: 81%, 61%, 32%; 8 semanas: 95%, 82%, 53% respectivamente).

Después de suspendido el tratamiento se hizo un seguimiento durante 6 meses y se comprobó como las úlceras cicatrizadas con omeprazol recidivaban menos que con ranitidina, hecho que no ha podido explicarse adecuadamente.

Dentro de las úlceras gástricas, las de localización prepilórica recuerdan en algunos aspectos a las duodenales. En un estudio clínico se han estudiado 176 pacientes, tratados con cimetidina 1000 mg/día y omeprazol 30 mg/día. Los porcentajes de cicatrización a las 2, 4 y 6 semanas fueron 54%, 81%, 86% con omeprazol y 39%, 73%, 78% con cimetidina (276) con diferencias significativas a las 2 semanas.

Así mismo en las úlceras refractarias a los antagonistas H₂, 40 mg de omeprazol consiguen porcentajes de cicatrizaciones superiores al 95% a las 8 semanas de tratamiento (268).

5.-3 Esofagitis por reflujo

La esofagitis por reflujo tiene en común con la úlcera péptica su vinculación patogénica con la secreción ácida y su carácter crónico recidivante. El ácido juega un papel primordial, siendo muy demostrativo que la máxima eficacia terapéutica se consigue cuanto más potente sea el antisecreter. Además y a diferencia de lo que ocurre con la úlcera péptica, existe poca tendencia a la curación espontánea.

Los antagonistas H₂ de gran utilidad terapéutica en la úlcera péptica, son menos eficaces en la esofagitis tanto en la fase aguda como en el tratamiento de mantenimiento.

El papel del omeprazol en la esofagitis ha sido estudiado en estudios pilotos frente a placebo, en estudios con dosis diferentes de omeprazol y en estudios controlados frente a ranitidina (277, 278).

En los estudios frente a placebo se observa como este apenas tiene efecto siendo las cifras de cicatrización alrededor del 10% (279).

Los estudios de dosis muestran como 20 mg son de eficacia muy similar a 40 mg y solo una minoría de pacientes se benefician de la dosis de 40 mg.

Cuando se analizan los estudios comparativos frente a ranitidina, los porcentajes de cicatrización a las 4 semanas son 76% con omeprazol (límites 67-85%) y 37% con ranitidina (límites 28-45%). A las 8 semanas son 90% (límites 85-95%) frente a 56% (límites 43-66%) respectivamente. En todos los estudios el alivio sintomático fue más rápido con omeprazol.

Cuando se han realizado estudios de metaanálisis la ganancia terapéutica del omeprazol a las 4-8 semanas es de 35-40% (268). El análisis del alivio sintomático, muestra como a las 4 semanas el 64% de los pacientes tratados con omeprazol estaban asintomáticos frente al 31% de los tratados con ranitidina (270).

Así mismo en los casos de esofagitis refractarias a los antagonistas H₂, el omeprazol a dosis de 40 mg alcanza porcentajes de cicatrización superiores al 90% a las 12 semanas de tratamiento (280).

Al suspender el tratamiento, la tasa de recidivas es muy elevada a corto plazo, lo que hace que la terapia de mantenimiento sea una modalidad terapéutica de importancia.

Los estudios clínicos frente a ranitidina han confirmado algo ya conocido y es el fracaso terapéutico de estos agentes en esta indicación. Dos estudios clínicos han mostrado que tras 1 año de terapia de mantenimiento con 20 mg/d de omeprazol se consigue que permanezcan en remisión el 67/89% de los pacientes, frente al 10-25% con 150 mg de ranitidina b.i.d y 32% con 20 mg de omeprazol en terapia de fin de semana (281, 282). En estos trabajos se demuestra como la terapia de fin de semana, que en la úlcera péptica tiene utilidad, aquí no sirve, evidenciándose la necesidad de una supresión ácida continua e importante.

El omeprazol ha demostrado además su utilidad en el manejo de complicaciones de la esofagitis como son la regresión del epitelio de Barrett en algunos pacientes tratados (283) hecho que ningún fármaco había demostrado, y la disminución del número de dilatación es necesarias a los pacientes con estenosis

péptica del esófago que son tratados con omeprazol una vez una vez dilatados (284).

5.4 Síndrome de Zollinger - Ellison

El tratamiento ideal del síndrome de Zollinger Ellison es la resección del gastrinoma lo cual solo se logra en un porcentaje pequeño de los pacientes. Debido a ello el siguiente nivel terapéutico es tratar de controlar la hipersecreción ácida (285). Los antagonistas H₂ han sido, antes de la aparición del omeprazol, los fármacos de elección a dosis elevadas a pesar de los cuales, entre un 25-40% de los pacientes no se controlaban adecuadamente.

El omeprazol, es hoy en día el fármaco de elección en esta indicación, debido a la gran eficacia demostrada. Las dosis empleadas deben individualizarse de acuerdo a conseguir el objetivo de un BA0<10 meq/h en la hora anterior a administrar la siguiente dosis de fármaco.

Las dosis empleadas oscilan entre 20-120mg/día (268) y la mayoría de los pacientes se controla con dosis de 60-80 mg/día (286). En aquellos pacientes que no se controlan bien con una dosis única es útil la administración cada 12 horas.

Los tratamientos con omeprazol en el síndrome de Zollinger Ellison han contribuido a un mejor conocimiento de la

seguridad del producto ya que en esta indicación se da a altas dosis durante períodos largos de tiempo. Así se ha comprobado como dosis de más de 60 mg/día durante 3 años no producen cambios morfológicos en la mucosa gástrica ni se producen aumentos en los niveles de gastrina basales de la enfermedad (287) previos al uso de omeprazol.

5.5 Patología relacionada con AINES

La experiencia con omeprazol en este campo, es todavía limitada y está en fase de investigación. Además del estudio ya mencionado de Walan (275) en el que omeprazol es superior a la ranitidina en los casos de úlcera gástrica que tomaban AINES, en otro estudio (288) se comparan 20 mg de omeprazol frente a sucralfato 4 gr/día en 30 pacientes que presentaban úlcera duodenal (10), úlcera gástrica (17) o ambas (3). Los resultados muestran como el omeprazol es superior en la cicatrización de las lesiones.

También se conocen datos preliminares del papel profiláctico del omeprazol entre los tomadores de AINES y así se ha visto en estudios en voluntarios sanos como las lesiones de la mucosa inducidas por aspirina, disminuyeron de forma significativa con respecto al placebo, al administrarles de forma conjunta omeprazol (289, 290).

5.6 Profilaxis en las lesiones agudas de la mucosa y tratamiento de las hemorragias establecidas

Las lesiones agudas de la mucosa (LAM) engloban a un grupo de entidades como son las úlceras agudas, las erosiones y las gastritis hemorrágicas que son una causa importante de hemorragia digestiva alta.

Los dos grupos principales etiológicos de las LAM son los fármacos gastroerosivos y más concretamente los AINES y las situaciones de stress (quemados, UCI, traumas creaneales, enfermedades graves etc).

En estas situaciones diversos fármacos como antiácidos y los antagonistas H₂ han mostrado su eficacia disminuyendo las LAM de forma profiláctica aunque no haya disminuido la mortalidad globalmente considerada. El objetivo terapéutico es mantener un pH superior a 4 la mayor parte del tiempo y así evitar el sangrado (291).

Diversos estudios en animales de experimentación han mostrado como en ratas sometidas a pruebas de stress y agentes lesivos para la mucosa como etanol, aspirina, indometacina, nicotina etc el omeprazol disminuye la formación de LAM y el sangrado gástrico (292, 293).

En algunos trabajos se han valorado posibles propiedades citoprotectoras, no ácido dependientes del omeprazol. Así en el estudio en ratas el omeprazol aumentaba de forma significativa el contenido gástrico intraluminal del pGE2 (294). En otro estudio in vitro con monocapas de células epiteliales gástricas, se ha comprobado como el omeprazol ejercía un papel citoprotector directo no mediado por la inhibición de la secreción ácida, ni con la estimulación de la síntesis de prostaglandinas (295).

Cuando se produce una hemorragia digestiva alta no varicosa, los fármacos disponibles no han demostrado una eficacia superior a placebo. Sin embargo es la práctica clínica se usan frecuentemente. El uso está basado a que una gran mayoría de las causas de la hemorragia son tributarias de tratamiento de base con estos agentes (ulcus, LAM, esofagitis) y que un pH ácido disminuye la agregación plaquetaria e inhibe la coagulación (296).

El omeprazol ha sido empleado en algunos casos aislados de hemorragias que no habian respondido a antagonistas H2 con resultados brillantes (297-298).

En un estudio de 1154 pacientes frente a placebo, omeprazol a dosis de 80 mg I.V bolo y luego 40 mg cada 8 horas durante 3 días más, fue superior a placebo con respecto a la presencia de sangrado activo o de estigmas endoscopicos de sangrado. No

existieron diferencias entre ambos grupos al analizar el resangrado, la necesidad de transfusiones o cirugía y mortalidad aunque esta última fue muy baja con placebo 5,3% (299).

En el único estudio publicado frente a ranitidina, 39 pacientes con una hemorragia tipo 1B de Forrest fueron tratados con ranitidina 50 mg bolo + 400 mg/día 5 días en infusión continua u omeprazol 80 mg bolo + 40 mg I.V/12 horas 5 días. Se consideró fallo terapéutico si era necesario trasfundir más de 2,5 l de sangre para mantener una hemoglobina por encima de 10 gr/l o si sangraba en la endoscopia de control al 6º día. Del grupo de ranitidina 3 de 20 pacientes (15%) se controlaron frente a 16 de 19 (84%) con omeprazol. Los 17 pacientes que fracasaron con ranitidina fueron tratados con omeprazol cediendo la hemorragia en 13 (300).

En la profilaxis de la hemorragia digestiva de sujetos en situaciones de stress y en el tratamiento de la hemorragia digestiva, se intenta mantener un pH por encima de 4 de forma sostenida. Esto exige una pauta elevada y repetida. Se han ensayado diversas dosis y así se ha visto que una dosis inicial de 80 mg seguida de 40 mg cada 8 horas mantiene el pH superior a 4 el 90% del tiempo en 7 de 11 pacientes (301). Sin embargo las pautas de infusión continua aseguran un mejor control y 80 mg de dosis inicial seguida de 8 mg/hora mantiene

el pH superior a 4, el 100% del tiempo, incluso con estimulación con pentagastrina (227).

5.7 Helicobacter pylori

El papel terapéutico del omeprazol sobre el *Helicobacter pylori* está actualmente investigandose.

Los resultados microbiológicos han mostrado una actividad escasa frente al germen con una MIC 50 de 64 mg/l (302). Los resultados clínicos también ofrecen resultados contradictorios y así se ha visto como disminuye la densidad bacteriana antral en sujetos tratados con omeprazol (303), aunque cuando se valora la erradicación, es decir, ausencia de la bacteria al menos un mes después de finalizado el tratamiento, el omeprazol fracasa (34).

Parece pues que el omeprazol produce una disminución transitoria de la densidad antral pero no consigue la erradicación. El papel fundamental del omeprazol en esta indicación sería potenciar el efecto de otros agentes frente al germen y así se ha visto que la asociación omeprazol, amoxicilina durante 2 semanas es de gran eficacia clínica en la eliminación y erradicación del *Helicobacter* (305) aunque se necesiten más estudios controlados para conocer con exactitud su papel terapéutico. Esta combinación puede ser de gran utilidad debido a su seguridad y de esta forma se evitarían las combinaciones de 3

fármacos que se recomiendan para conseguir la erradicación del germen aunque estas terapias triples originan bastantes efectos secundarios.

6.- SEGURIDAD CLINICA

La seguridad clínica del omeprazol se conoce a través de los diversos estudios clínicos donde se recogen los efectos secundarios, así como de los estudios de farmacovigilancia una vez que el fármaco ha sido comercializado. Más de 20.000 individuos han participado en estudios clínicos con omeprazol y más de 5 millones de pacientes han recibido tratamiento con el mismo (270).

6.1 Reacciones adversas (306)

En los estudios clínicos las reacciones adversas se dividen en graves y no graves. Una reacción grave es aquella que supone un riesgo importante para el paciente y origina una incapacidad al mismo, sin importar si está o no relacionado con el fármaco. Estos efectos graves deben comunicarse de inmediato y los no graves se comunican cuando el paciente finaliza el estudio.

Ninguno de los efectos graves que se han comunicado se han considerado relacionados con el omeprazol.

La incidencia de efectos secundarios es similar a la de ranitidina, cimetidina o placebo. El 1% de los efectos fueron clasificados como graves, siendo el 4% en los grupos de placebo, probablemente debidos al resultado de la enfermedad no

tratado. Los efectos más frecuentes en los estudios comparativos son:

Dolor epigástrico	5,7%
Cefalea	3,2%
Nausea	2,8%
Diarrea	2,7%
Flatulencia	2,7%
Dispepsia	2,4%
Dolor abdominal	2,3%
Vómitos	1,7%
Astenia	1,2%
Mareo	1%

Existen otros como los exantemas cutáneos en porcentajes inferiores al 1%.

No se han encontrado relación entre efectos adversos en un tramo de edad específico, ni en sujetos con insuficiencia renal o fallo hepático. Tampoco se ha visto que los efectos secundarios se incrementen al aumentar la dosis empleada de omeprazol.

En los estudios clínicos, menos del 2% de los pacientes han debido retirarse del protocolo por efectos adversos y no ha habido muertes atribuidas al omeprazol.

Los parámetros de laboratorio también han sido valorados en los estudios clínicos con omeprazol, no encontrando apenas variaciones significativas. Se han analizado datos de hematología, función hepática, electrolitos, función renal, hormonas tiroideas, lípidos y ácido úrico.

Los datos de seguridad sobre los efectos del omeprazol en las células de la mucosa gástrica, han sido mencionados previamente, no habiéndose encontrado ningún tipo de alteración morfológica significativa, a pesar de tratamientos de varios años de duración.

Después del lanzamiento de omeprazol han aparecido algunos efectos adversos en sujetos tomando el fármaco sin que pueda encontrarse siempre una clara relación con el fármaco.

Se ha descrito 1 caso de ginecomastia bilateral (307) en varón de 53 años tras 8 semanas de tratamiento, siendo las cifras hormonales normales y regresando la misma tras la suspensión del medicamento. También se ha descrito un sujeto con erección nocturna dolorosa coincidente con tratamiento con omeprazol (308), así como un caso de anemia hemolítica (309) con Coombs directo (+), cediendo ambos procesos al retirar el omeprazol.

También se ha registrado 1 caso de necrosis hepática masiva en un paciente de 62 años con una esofagitis erosiva tratado

durante 17 días con omeprazol sin que se haya conocido el mecanismo patogénico.

6.2 Interacciones medicamentosas

La interacción del omeprazol con el citocromo P-450 puede originar interferencias del metabolismo de otro fármaco. Sin embargo en la práctica clínica la interacción es limitada y solo tiene relevancia clínica en casos concretos, como son los pacientes usando difenilhidantoinas o en aquellos anticoagulados con fármacos tipo warfarina, debido a que ambos tienen un margen terapéutico estrecho (231). También puede influir en el metabolismo de otros fármacos pero al tener estos un margen terapéutico amplio, carece de trascendencia práctica como ocurre con el diazepam donde en los metabolizadores rápidos el aclaramiento del mismo desciende en un 26%.

Todo esto se debe a que la mayoría de los fármacos lipofílicos son metabolizados por el citocromo P-450 hepático y se originan metabolitos hidrófilos que se eliminan por el riñón.

El citocromo P-450 constituye una superfamilia donde al menos 8 familias de enzimas se han identificado (310), de las cuales la I, II y III son las encargadas del metabolismo hepático de los fármacos. Cada familia se compone de varias subfamilias con diversos enzimas relacionados. El citocromo 450-IA agrupa

a los enzimas Ia1 y IA2 siendo este último responsable del metabolismo de un número limitado de fármacos como el paracetamol, teofilina y cafeína. La familia II metaboliza muchos fármacos incluyendo el diazepam y el metoprolol. La familia III es responsable del metabolismo de los esteroides, quinidina y midazolam.

El omeprazol se metaboliza dentro de la subfamilia IIC que también metaboliza al diazepam y la fenitoína siendo ambos fármacos influenciados en su metabolismo por el omeprazol, no conociéndose bien cual es al punto de interacción con la warfarina (311, 312).

IV .OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Comparar la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco, el omeprazol en el tratamiento agudo de la úlcera duodenal en la población española, frente a un fármaco de amplia experiencia como es la ranitidina. La eficacia se medirá valorando los porcentajes de cicatrización a las 2 y 4 semanas de tratamiento. Así mismo, se valorará la rapidez del alivio sintomático con ambos medicamentos.

Se analizará también posibles factores que influyan en la cicatrización tales como el tamaño de la úlcera, el tabaco y el alcohol. La seguridad se estudiará a través de los efectos adversos posibles que puedan aparecer.

V. MÉTODOS

1.- Diseño

Estudio multicéntrico comparativo doble ciego, aleatorizado en grupos paralelos.

2.- Pacientes

Criterios de inclusión y exclusión

2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con una úlcera duodenal, de al menos 5 mm de diámetro, medida con los forceps abiertos de la pinza de biopsia endoscópica.

Esta úlcera debe verificarse por endoscopia en los 4 días previos a la inclusión en el estudio.

- Consentimiento informado de los pacientes.

2.2 Criterios de exclusión:

- Menores de 18 años
- Embarazadas y lactantes o mujeres fértiles que no hagan un método contraceptivo adecuado.

- Tratamiento con dosis plenas de medicación antiulcerosa por más de 3 días, durante los 14 días precedentes a la endoscopia.
- Estenosis pilórica que requiera cirugía.
- Historia de cirugía gástrica previa, excepto la sutura simple.
- Úlcera gástrica o pilórica concurrente (si es difícil decidir si la úlcera está localizada en el canal pilórico o no, se deberá excluir si puede verse endoscópicamente desde el lado gástrico).
- Úlcera sangrante. Podrá incluirse cuando el paciente deje de sangrar.
- Tratamiento continuo con medicación ulcerogénica conocida tal como los AINES.
- Enfermedad o tratamiento concurrente que dificulte la evaluación de la medicación.
- Anormalidades clínicamente significativas en los análisis de laboratorio antes del inicio de la medicación.
- Tratamiento con cualquier medicación en investigación durante

el mes anterior.

- Alcoholismo crónico, drogodependencia o cualquier otra situación que dificulte el cumplimiento del protocolo por parte del paciente.

3.- Medicación del estudio

La medicación del estudio fue toda preparada por Hässle (subsidiaria de Astra) en Gotemburgo (Suecia).

Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en grupos de 4, con una tabla de aleatorización.

Cada paciente recibía bien:

- a) 1 cápsula de gelatina dura conteniendo granulos entéricos con 20 mg de omeprazol, por la mañana.

1 comprimido de placebo de 300 mg de ranitidina por la noche.

o bien,

- b) 1 cápsula de placebo de omeprazol 20 mgr por la mañana
1 comprimido de 300 mg de ranitidina por la noche.

Los pacientes tomaron la medicación durante 2 semanas realizándose entonces una endoscopia de control. Si hubiesen cicatrizado se finalizaría el estudio y sino, se daba medicación para otras 2 semanas y tras nueva endoscopia acababa el estudio.

Los pacientes también recibían 50 comprimidos de antiácidos para usarlo como alivio sintomático, cada 2 semanas. Cada comprimido contenía: Hidroxido aluminico, 0,45 g, sacarina sódica 0,004 g.

Los códigos de aleatorización se mantenían en sobres cerrados preparados por Hässle y debían devolverse al finalizar el estudio sin abrirse al promotor.

El código de un paciente solo se abría por motivos de seguridad, si dicho paciente presentaba una reacción adversa era retirado, y precisaba saber el tratamiento que recibía.

La decisión de abrir los códigos para conocer el grupo terapéutico, se realizó una vez que todos los datos de los pacientes habían sido recogidos y validados.

4.- Visitas de control

4.1 Visita pretratamiento

Debe realizarse en los 4 días previos al comienzo de la terapia activa:

- * Evaluación del paciente según criterios de inclusión y exclusión.
- * Consentimiento informado
- * Historia clínica y sintomatología
- * Examen físico
- * Endoscopia
- * Análisis de laboratorio

4.2 Visita día 15 de tratamiento + 3 días

- * Sintomatología
- * Examen físico
- * Endoscopia
- * Análisis de laboratorio
- * Efectos secundarios

4.3 Visita día 29 de tratamiento + 3 días (solo para aquellos pacientes que no hubieran cicatrizado a las 2 semanas).

- * Sintomatología

- * Examen físico
- * Endoscopia
- * Análisis de laboratorio
- * Efectos secundarios

5.- Parámetros de control

5.1 Historia clínica (solo en la visita pretratamiento)

- * Demografía
- * Historia úlcera
- * Historial médico general
- * Hábito de fumar: No fumador
Fumador ocasional (1 ó 2 veces a la semana).
Fumador diario
Gran fumador (más de 1 paquete diario).
- * Consumo de alcohol: No
Ocasional
Semanalmente
Diariamente

5.2 Sintomatología

- * En la visita pretratamiento síntomas del episodio actual
- * En las visitas de los días 15 y 29, síntomas de los pasados 2 días.

Se recogen:

- * Dolor diurno
- * Dolor nocturno
- * Pirosis
- * Náuseas
- * Otros síntomas

Se clasifican como:

- Ninguno
- Leve (Ocasional, no interfiere en la actividad normal)
- Moderado (Interfiere ocasionalmente con la actividad normal).
- Grave (Interfiere constantemente con la actividad normal).

- * Vómitos
- * Hematemesis
- * Melena

Se clasifican como: ausente o presente

- Se realizó una evaluación global por el propio paciente de

sus síntomas y se clasificaron en no síntomas, leve, moderado y grave.

- Se recogieron también los días libres de síntomas desde la última visita.
- En las cartillas diarias de los pacientes se recogieron la presencia de dolor diurno y dolor nocturno cada día.

5.3 Examen físico (En la visita pretratamiento y al final del tratamiento).

- * Altura (visita inicial)
- * Peso
- * Frecuencia cardiaca y presión arterial tras 5 minutos en reposo.
- * Se anotó cualquier anomalía en:

Inspección general

Piel

Cabeza, cuello y tiroides

Ojos

Oídos, nariz y garganta

Corazón

Pulmones

Abdomen

Ganglios linfáticos

Columna y extremidades

Reflejos

5.4 Endoscopia (Visita pretratamiento, día 15, día 29).

- * Lugar úlcera
- * Tamaño úlcera
- * Anormalidades en esófago, estómago y duodeno
- * La cicatrización se definió como la reepitelización completa macroscópica de la úlcera.

5.5 Análisis de laboratorio (Visita pretratamiento, día 15, día 29).

- Hematología: hemoglobina, leucocitos, plaquetas.
- Bioquímica: creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, triglicéridos, colesterol, ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total.
- Análisis de orina: albumina y glucosa.

Si aparecía algún valor clínicamente anormal, debía de repetirse el análisis.

6.- Otros parámetros de control

6.1 Cumplimentación de la medicación

En cada vista se hacía un recuento de la medicación para analizar el nivel de cumplimentación del protocolo.

6.2 Medicación concomitante

Todos los medicamentos (excluyendo los del protocolo) que tomó el paciente durante el mes anterior y durante el estudio se registraban en el cuaderno de recogida de datos.

6.3 Efectos secundarios

En todas las visitas se interrogaba a los pacientes sobre la aparición de nuevos síntomas. Si presentaba nuevos síntomas, se preguntaba acerca de inicio, duración, intensidad (leve, moderado, intenso), gravedad (grave: cualquiera que suponga un riesgo para la salud del paciente o descendencia, daños físicos o psíquicos prolongados o permanentes) y finalización.

6.4 Consulta no programada

Durante la realización del protocolo se contemplaba, la posibilidad de acudir en días no programados ante cualquier novedad que el paciente tuviese. En ellos se realizaban si se consideraba necesario, datos de sintomatología, exploración física, endoscopia y análisis de laboratorio.

6.5 Retirada del estudio

Si un paciente abandonaba el estudio o era retirado del mismo, debía especificarse las causas así como detalles del mismo.

7.- Normas éticas

El ensayo clínico debía seguir la legislación vigente del Ministerio de Sanidad y Consumo (BOE 12 Agosto 1982) así como la Declaración de Helsinki-Tokio.

8.- Cuaderno de Recogida de Datos

Ver apéndice

9.- Cartilla diaria de los pacientes

Ver apéndice

10.- Tamaño de la muestra

Se calculó que 180 pacientes serían suficientes para encontrar un 20% de diferencia (75% vs 55%), en los porcentajes de cicatrización el día 15, con una potencia del 80% y un nivel

de significación del 5%. De la misma forma, serían suficientes para detectar una diferencia en los porcentajes de cicatrización del 15%, el día 29 (95% vs 80%) con una potencia del 90%.

Con 133 pacientes evaluables por protocolo el día 15, la potencia del estudio fue del 70% para detectar el 20% de diferencia y con 129 pacientes evaluables por protocolo el día 29, la potencia fue del 75% para diferencias del 15%.

Tamaño:

Día 15: $H_0: (P_1 - P_2) = 0,20$

$H_1: (P_1 - P_2) \text{ no igual } 0,20$

$1 - \beta \geq 0,8$

$\alpha = 0,05$

$P_1 = 75\% \quad P_2 = 55\%$

Día 29: $H_0 = (P_1 - P_2) = 0,15$

$H_1 = (P_1 - P_2) \text{ no igual } 0,15$

$1 - \beta \geq 0,9$

$\alpha = 0,05$

$P_1 = 95\% \quad P_2 = 80\%$

VI. ANALISIS ESTADISTICO

1. Perfil de admisión

Los detalles de la demografía, historia ulcerosa y examen físico al inicio se analizaron para comparar la homogeneidad de los grupos.

2. Análisis de los resultados

2.1 Eficacia

La variable principal analizada son las tasas de cicatrización acumuladas los días 15 y 29. Dichas tasas, así como los intervalos de confianza al 95% se valoran en cada grupo terapéutico.

Las tasas de cicatrización se analizan bajo dos aspectos:

a) Análisis por intención de tratar.

Se incluyeron a todos los pacientes reclutados excepto aquellos que violaron los criterios de inclusión-exclusión y fueron retirados por el investigador en los tres primeros días.

Los pacientes que se perdieron durante el estudio se clasificaron como desconocida su cicatrización.

b) Análisis por protocolo

Se incluyeron a todos los pacientes reclutados y que cumplían los criterios de inclusión-exclusión y que finalizaron el protocolo sin violaciones de la medicación del ensayo, ni de los días de visita, ni de la medicación concomitante. La decisión de incluir a un paciente en el análisis por protocolo se tomo de forma separada para cada visita.

Se compararon los porcentajes de cicatrización entre los 2 grupos terapéuticos, los días 15 y 29 usando la prueba del chi cuadrado de Mantel-Haenzel estratificada por centros. La influencia de factores pronósticos posibles tales como tratamiento, tamaño de la ulcera (5-10 mm de diámetro o mas de 10mm), tabaco (no fumadores, ocasionales, diarios, gran fumador) y consumo de alcohol (no bebedor, ocasional, semanal, diario) se analizaron con un análisis multivariable (análisis logit). Este análisis consideró cualquier interacción existente entre tratamiento y cualquiera de los otros 3 factores.

La evaluación global de los síntomas y la incidencia de dolor diurno, dolor nocturno, pirosis y náusea se compararon entre cada grupo terapéutico el día 15 usando la prueba de Fisher, con dos colas.

Para analizar el numero de días con dolor diurno y dolor nocturno durante los días 1 al día 14, según la cartilla de los pacientes, se compararon ambos grupos usando la suma de rangos

de Wilcoxon. Un paciente se excluía de este análisis si en su cartilla faltaban más de 4 días sin aparecer datos.

2.2 Análisis de la seguridad

Todos los pacientes que recibieron tratamiento y tenían un examen físico en la visita pretratamiento y en una visita control se incluyeron en los análisis de peso, frecuencia cardiaca y tensión arterial. Los cambios que sucedieron en las medias de estos parámetros comparándolos desde la visita pretratamiento se compararon entre los dos grupos terapéuticos con la prueba del contraste de la *t* con dos colas. Se obtuvieron los intervalos de confianza al 95%.

Los efectos secundarios fueron valorados en todos los pacientes. Se consideraron a:

- a) Todos los registrados en respuesta a la pregunta ¿Ha observado vd algunos otros síntomas desde la última visita?.
- b) Cualquier síntoma nuevo (no presente en la visita pretratamiento) que se incluye en el apartado de síntomas de la úlcera.

c) En relación con el apartado de los síntomas de la úlcera cualquier síntoma nuevo no presente en la visita pretratamiento pero sí presente a lo largo del estudio o empeoramiento de síntomas (empeoramiento en 2 grados o más durante el estudio o con respecto a la visita pretratamiento).

Todos los pacientes que recibieron una dosis de medicación y que tuvieron al menos una visita de control se incluyeron en los resúmenes de datos de laboratorio. Se tomó como último día el último que aparece en cada paciente.

Los valores de hematología y bioquímica se valoran como mediana en la visita pretratamiento, mediana el último día y cambios del pretratamiento al último día.

Los cambios desde el pretratamiento en cada grupo terapéutico se analizan usando el contraste de rango de signos de Wilcoxon, mientras que las comparaciones entre los 2 grupos terapéuticos se analizan con el contraste de suma de rangos de Wilcoxon.

3. Manejo de datos

Todos los datos se incluyeron en una base de datos utilizando el paquete de Advanced Revelation. El paquete estadístico que se ha empleado ha sido el SAS.

VII RESULTADOS

1. Inclusión

Se consiguieron incluir 158 pacientes durante un período de 18 meses. 79 pacientes fueron incluidos de forma aleatoria en el grupo de omeprazol y 79 en el de ranitidina.

2. Pacientes excluidos del análisis por intención de tratar y por protocolo.

Se excluyeron 3 pacientes (2 del grupo de omeprazol y 1 de ranitidina) del análisis por intención de tratar. Estos pacientes tuvieron complicaciones hemorrágicas en los 3 días de inicio del protocolo.

155 pacientes fueron analizados por intención de tratar, 22 pacientes fueron excluidos del análisis por protocolo en el día 15 (9 del grupo de omeprazol y 13 de ranitidina). De estos 22 excluidos, 13 lo fueron por no cumplir con la medicación (7 con omeprazol y 6 con ranitidina), 3 lo fueron por acudir tarde a la revisión (1 omeprazol, 2 ranitidina), 1 paciente no acudió (ranitidina), 2 fueron operados (ranitidina) por una colecistitis calculosa y otro para tratamiento de su ulcera, 2 pacientes se retiraron voluntariamente del protocolo (ranitidina) y un paciente se retiró por una reacción adversa con cefaleas, náuseas y vómitos (omeprazol).

En el día 29 se excluyeron otros 4 pacientes más del análisis por protocolo. 3 pacientes acudieron tarde al control (1 omeprazol, 2 ranitidina) y un paciente rehusó seguir el estudio (omeprazol).

En total se analizaron por protocolo, 133 pacientes el día 15 y 129 pacientes el día 29.

La decisión de si se excluía o no a un paciente se realizó siempre antes de conocer el grupo terapéutico.

En el análisis por intención de tratar se consideraba como fallo terapéutico a los pacientes que no se conocía su situación al efectuar dicho análisis.

3. Características de los pacientes en la visita inicial:

Perfil de admisión.

Los detalles en cuanto a sexo y edad aparecen en la tabla 1.

En el grupo de omeprazol había 58 hombres (73%) y 21 mujeres (27%). En el de ranitidina había 65 hombres (82%) y 14 mujeres (18%).

La edad media del grupo de omeprazol era 43 años (límites 28 a 78) y de 42,6 años en el de ranitidina (límites 19 a 75).

4 pacientes (5%) en cada grupo eran mayores de 65 años.

El peso y la talla aparecen en las tablas 2 y 3 respectivamente.

2 pacientes del grupo de ranitidina no tenían examen físico.

Dentro del grupo de omeprazol 49 pacientes (62%) eran fumadores y 53 (67%) en el grupo de ranitidina (Tabla 4). De estos pacientes eran grandes fumadores (más de 1 paquete al día), 21 (27%) con omeprazol y 20 (25%) con ranitidina.

La tabla 5 muestra el consumo de alcohol. 58 pacientes (73%) del grupo de omeprazol y 60 (76%) de ranitidina consumían alcohol (ocasional, semanal o bien diariamente).

La duración de la enfermedad ulcerosa aparece en la tabla 6.

La duración del episodio actual se muestra en la tabla 7. La duración media del episodio actual era de 15 días en ambos grupos.

Los detalles de la úlcera aparecen en la tabla 8. El diámetro medio de la úlcera en el grupo de omeprazol era del 8,4 mm y de 7,7 mm en el de ranitidina.

Con respecto a las úlceras mayores de 10 mm de diametro habia 14 (18%) en el grupo de omeprazol y 8 (10%) en el grupo de ranitidina.

Como conclusión los 2 grupos terapéuticos eran comparables con respecto a sus características de entrada.

4. Retiradas durante el protocolo

14 pacientes de los 158 incluídos se perdieron o fueron retirados a lo largo del estudio (7 de omeprazol y 7 de ranitidina).

En el grupo de omeprazol 2 pacientes tuvieron complicaciones hemorragicas y se retiraron dentro de los 3 días iniciales; 1 paciente tomó mal la dosis nocturna; 1 paciente dejó la medicación, 1 pacientes acudió tardíamente a la endoscopia; 1 paciente pidió abandonar el protocolo y 1 paciente tuvo cefaleas, nauseas, vómitos y dolor epigástrico después de la primera cápsula y no quiso continuar.

En el grupo de ranitidina 2 pacientes se perdieron; 2 pacientes pidieron retirarse; 2 pacientes fueron enviados a cirugía y 1 paciente tuvo una complicación hemorrágica residual y se retiró el 2º día.

5. Seguimiento del protocolo

5.1 Porcentajes de cicatrización.

Los porcentajes acumulados de cicatrización en el análisis por intención de tratar aparecen en la tabla 9. En esta tabla se separan los pacientes no cicatrizados y los que se desconoce si cicatrizaron o no, aunque en el análisis ambos grupos se consideran fallos terapéuticos.

Los intervalos de confianza al 95% son los siguientes tanto para los porcentajes de cicatrización como para las diferencias entre ambos grupos terapéuticos:

Día 15 omeprazol: 70% cicatrización (58% a 80% intervalos)

Día 15 ranitidina: 59% cicatrización (47% a 70% intervalos)

Día 29 omeprazol: 92% cicatrización (83% a 97% intervalos)

Día 29 ranitidina: 76% cicatrización (65% a 85% intervalos)

Diferencias cicatrización día 15: 11% (-4% a 26% intervalos)

Diferencias cicatrización día 29: 16% (5% a 28% intervalos)

Las diferencias de cicatrización no son estadísticamente significativas el día 15 (χ^2 cuadrado = 2,25; $p=0,13$ con un grado de libertad) pero sí lo son el día 29 (χ^2 cuadrado = 7,86; $p= 0,005$ con un grado de libertad).

Los porcentajes acumulados de cicatrización en análisis por protocolo aparecen en la tabla 10 y en la figura 1.

Los intervalos de confianza al 95% para los porcentajes de cicatrización y para las diferencias entre ambos grupos terapéuticos son lo siguientes:

Día 15 omeprazol: 71% cicatrización (59% al 81% intervalos)

Día 15 ranitidina: 63% cicatrización (50% al 74% intervalos)

Día 29 omeprazol: 97% cicatrización (89% al 99% intervalos)

Día 29 ranitidina: 83% cicatrización (71% al 91% intervalos)

Diferencias cicatrización día 15: 8% (-8% a 23% intervalos)

Diferencias cicatrización día 29: 14% (4% a 25% intervalos)

Las diferencias en la cicatrización no son estadísticamente significativas el día 15 (Chi cuadrado = 0,94; $p=0,3$ con 1 grado de libertad) pero si lo son el día 29 (Chi cuadrado = 7,11; $p=0,008$ con 1 grado de libertad).

El número de pacientes que cicatrizaban, teniendo en cuenta el tamaño de la ulcera, aparecen en la tabla 11 y en la figura 2, siguiendo el análisis por protocolo.

Dentro del grupo de úlceras pequeñas (5-10 mm) el día 29 habían cicatrizado 53 pacientes (100%) con omeprazol y 49 pacientes (88%) con ranitidina. En el grupo de úlceras grandes (>10mm) habían cicatrizado el día 29, 11 (85%) con omeprazol y 3 (43%) con ranitidina.

El número de pacientes cicatrizados, teniendo en cuenta el hábito de fumador, aparecen en la tabla 12 y en la figura 3, siguiendo el análisis por protocolo. Dentro del grupo de no fumadores, 26 pacientes (100%) con omeprazol y 21 pacientes (91%) con ranitidina, habían cicatrizado el día 29.

Del grupo fumador, 38 pacientes (95%) con omeprazol y 31 pacientes (78%) con ranitidina, habían cicatrizado el día 29.

El número acumulado de pacientes cicatrizados, teniendo en cuenta el consumo de alcohol aparece en la tabla 13 y en la figura 4, siguiendo el análisis por protocolo.

Al realizar el análisis multivariable con el modelo logit se aprecia que el día 15 había diferencias significativas al valorar el tamaño de la úlcera (Chi cuadrado = 7,8; $p=0,005$, con un grado de libertad), pero no había diferencias al comparar el efecto del tratamiento (Chi cuadrado = 1,3; $p=0,26$ con un grado de libertad) ni al comparar el tabaco (Chi cuadrado = 0,01; $p=0,94$ con 1 grado de libertad).

El análisis multivariable el día 29 mostró diferencias significativas al valorar el efecto del tratamiento (Chi cuadrado = 5,8; $p=0,02$ con 1 grado de libertad) y el tamaño de la úlcera (Chi cuadrado= 9,8; $p=0,002$ con un grado de libertad) pero no había diferencias al analizar el tabaco (Chi cuadrado = 2,1; $p = 0,14$ con un grado de libertad).

Los efectos del consumo de alcohol en la cicatrización los días 15 y 29 no fueron significativos y no se incluyeron en el modelo final.

Las tasas de cicatrización, según el análisis multivariable, fueron favorables al omeprazol frente a la ranitidina el día 29 y a favor de las úlceras pequeñas frente a las grandes el día 15 y 29.

5.2 Síntomas

Las tablas en relación con los síntomas comprenden de la 14 a la 21.

La evaluación global de los síntomas hecha por los pacientes aparecen en la tabla 14. Todos los pacientes habían presentado síntomas antes de ser incluidos en el estudio. La mayoría se clasificaron como moderados o graves.

El día 15 no presentaban síntomas 64 pacientes (94%) con omeprazol y 53 (82%) con ranitidina ($p=0,03$).

El dolor epigástrico diurno aparece en la tabla 15.

El dolor epigástrico nocturno aparece en la tabla 16.

La pirosis aparece en la tabla 17 y en la tabla 18 aparece las nauseas.

El día 15 presentaron dolor diurno, 1 paciente con omeprazol (1%) y 6 con ranitidina (9%) ($p = 0,059$).

No existían diferencias al analizar el día 15 el dolor nocturno ($p = 0,61$), pirosis ($p = 0,11$) o nauseas ($p = 0,49$).

La presencia o ausencia de vómitos aparecen en la tabla 19, la de hematemesis en la tabla 20 y la de melenas en la tabla 21. En el grupo de ranitidina 1 paciente refirió vómitos el día 15.

El análisis de la cartilla de los pacientes fue posible en 48 pacientes con omeprazol y 42 pacientes con ranitidina.

El número de pacientes con dolor epigástrico diurno durante los días 1 al 14 aparecen en la figura 5a.

El número de días con dolor diurno registrados por cada paciente desde el día 2 al 14 aparecen en la tabla 22.

Tuvieron al menos 1 día de dolor diurno 15 pacientes (31%) con omeprazol y 24 pacientes (57%) con ranitidina.

La mediana de días de dolor diurno fue 0 días con omeprazol y 1 día con ranitidina.

Los pacientes tratados con omeprazol tuvieron significativamente menos días de dolor diurno ($p=0,02$) que los tratados con ranitidina.

El número de pacientes con dolor epigástrico nocturno durante los días 1 al 14 aparecen en la figura 5b.

El número de noches con dolor registrados por cada paciente desde el día 2 al 14 aparecen en la tabla 23.

Tuvieron al menos 1 noche con dolor 8 pacientes (17%) con omeprazol y 8 (19%) con ranitidina. La mediana de noches de dolor fue 0 noches con omeprazol y 0 noches con ranitidina. No existía diferencia significativa en el número de noches de dolor entre ambos grupos terapéuticos ($P=0,75$).

5.3 Examen físico

El peso medio, la desviación típica y el error estandar al inicio y al final del tratamiento, aparecen en la tabla 24.

El peso medio aumentó en ambos grupos. Las variaciones medias con los intervalos de confianza al 95% son los siguientes:

Grupo omeprazol:

Hombres 0,76 Kg (0,30 a 1,22 intervalos)

Mujeres 0,81 Kg (0,30 a 1,32 intervalos)

Grupo ranitidina:

Hombres 0,62 Kg (0,30 a 0,94 intervalos)

Mujeres 0,12 Kg (-0,33 a 0.57 intervalos)

No existen diferencias significativas entre los grupos terapéuticos al comparar las variaciones en los hombres ($p=0,6$). Sin embargo el omeprazol incrementó el peso de forma significativa en las mujeres ($p=0,048$).

La frecuencia cardíaca media la desviación típica y el error estandar aparecen en la tabla 25. Las variaciones medias con los intervalos de confianza al 95% fueron los siguientes:

Grupo omeprazol -0.88 latido/minuto (-2,96 a 1'90 intervalos)

Grupo ranitidina -1,46 latido/minuto (-3,31 a 0,39 intervalos)

No existían diferencias significativas entre los grupos terapéuticos en las variaciones medias de la frecuencia cardíaca ($p=0,6$).

La tensión arterial media sistólica y diastólica aparecen en la tabla 26 con la desviación típica y el error estandar.

Las variaciones medias con los intervalos de confianza al 95% fueron los siguientes:

Grupo omeprazol:

Diastólica: 0,45 mmHg (-1,34 a 2,24 intervalos)

Sistólica: -0,29 mmHg (-3,04 a 2,46 intervalos)

Grupo ranitidina:

Diastólica: 0,50 mm Hg (-1,29 a 2,29 intervalos)

Sistólica: -0,19 mm Hg (-3,03 a 2,65 intervalos)

No existían diferencias significativas entre los grupos terapéuticos en las variaciones medias de la tensión arterial diastólica ($p=1$) ni sistólica ($p=1$).

El resto de los datos referentes al examen físico no muestran hechos que merezcan ser destacados.

Tampoco son reseñables cambios a lo largo del protocolo en la ingesta alcohólica o el tabaco.

5.4 Efectos secundarios

8 pacientes (10%) con omeprazol y 7 pacientes (9%) con ranitidina respondieron afirmativamente ante la pregunta : "¿Ha observado vd. algunos otros síntomas desde la última visita?:"

Omeprazol:

- 1 cefalea de intensidad leve
- 1 cefalea de intensidad moderada
- 1 cefalea frontal moderada, nauseas y vómitos.
- 2 pacientes con mareos leves
- 1 deposiciones blandas
- 1 nausea matutina leve
- 1 estreñimiento leve

Ranitidina:

- 2 cefaleas de intensidad leve
- 1 somnolencia moderada y amnesia leve
- 1 amnesia leve
- 1 diarrea moderada
- 1 vómitos moderados
- 1 dolor epigástrico leve y síntomas dis-
pépticos

Dentro del apartado de síntomas de la ulcera durante los últimos dos días, 3 pacientes refirieron síntomas que no tenían previamente, 1 tratado con omeprazol (1%) y 2 con ranitidina (3%).

Omeprazol: 1 paciente con nausea

Ranitidina: 2 pacientes con pirosis

5.5 Datos de laboratorio

Las medianas de los valores al inicio y fin del tratamiento, así como las variaciones aparecen en las siguientes tablas:

Hemoglobina	Tabla 27
Leucocitos	Tabla 28
Plaquetas	Tabla 29
Creatinina	Tabla 30
Acido Urico	Tabla 31
Sodio	Tabla 32
Potasio	Tabla 33
Calcio	Tabla 34
Bilirrubina	Tabla 35
Fosfatasa alcalina	Tabla 36
ALAT (GPT)	Tabla 37

ASAT (GOT)	Tabla 38
Trigliceridos	Tabla 39
Colesterol	Tabla 40

Las variaciones que experimentaron los parámetros intragrupo así como las comparaciones intergrupos alcanzaron los siguientes niveles de significación:

	<u>Intragrupo</u>	<u>Intergrupo</u>
“ Hemoglobina:		
Omeprazol	p= 0,0001	p= 0,56
Ranitidina	p= 0,002	
“ Leucocitos:		
Omeprazol	p= 0,60	p= 0,02
Ranitidina	p= 0,01	
“ Plaquetas:		
Omeprazol	p= 0,0003	p= 0,32
Ranitidina	p= 0,17	

Para la unificación de los parámetros de bioquímica que presentaban diversas unidades de medida, se han empleado los siguientes factores de conversión.

Creatinina	x	0,0113	$\mu\text{mol/l}$ a mg/dl
Acido urico	x	0,01681	$\mu\text{mol/l}$ a mg/dl
Bilirrubina	x	0,0585	$\mu\text{mol/l}$ a mg/dl
Calcio	x	4,008	mmol/l a mg/dl
Trigliceridos	x	88,5	mmol/l a mg/dl
Colesterol	x	38,7	mmol/l a mg/dl

Las variaciones que experimentaron los parámetros intragrupo desde la entrada en el protocolo hasta la finalización del mismo, así como la comparación intergrupo, presentaron los siguientes niveles de significación estadística.

	<u>Intragrupo</u>	<u>Intergrupo</u>
“ Creatinina		
Omeprazol	p= 0,03	p= 0,88
Ranitidina	p= 0,07	
“ Acido Urico		
Omeprazol	p= 0,0001	p= 0,13
Ranitidina	p= 0,04	

" Sodio

Omeprazol	p= 0,01	p= 0,17
Ranitidina	p= 0,38	

" Potasio

Omeprazol	p= 0,01	p= 0,41
Ranitidina	p= 0,13	

" Calcio

Omeprazol	p= 0,0001	p= 0,30
Ranitidina	p= 0,01	

" Bilirrubina

Omeprazol	p= 0,11	p= 0,64
Ranitidina	p= 0,03	

" Fosfatasa Alcalina

Omeprazol	p= 0,0001	p= 0,41
Ranitidina	p= 0,0007	

" ALAT (GPT)

Omeprazol	p= 0,0004	p= 0,14
Ranitidina	p= 0,14	

" ASAT (GOT)

Omeprazol	p= 0,16	p= 0,91
-----------	---------	---------

Ranitidina	p= 0,28
------------	---------

“ Trigliceridos

Omeprazol	p= 0,37	p= 0,59
-----------	---------	---------

Ranitidina	p= 0,07
------------	---------

“ Colesterol

Omeprazol	p= 0,0001	p= 0,67
-----------	-----------	---------

Ranitidina	p= 0,0001
------------	-----------

En general los valores de la mediana estaban dentro de los limites de la normalidad. Hay que considerar que debido a los multiples valores recogidos, si la hipotesis nula es cierta, existe el riesgo de que una o más significaciones sean falsas por casualidad.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1
Datos demográficos: Sexo y Edad

		Tratamiento	
		Omeprazol	Ranitidina
SEXO			
Hombres		58	65
Mujeres		21	14
EDAD (años)	Media	42.97	42.59
	Std	13.21	13.78
	Mínimo	20	19
	Máximo	78	75
DISTRIBUCION EDAD			
18 - 49		54	53
50 - 65		21	22
Mayor de 65		4	4
NUMERO TOTAL DE PACIENTES		79	79

TABLA 2 (Parte 1 de 2)
 Datos demográficos : PESO

		Tratamiento	
		Omeprazol	Ranitidina
Peso	Media	67.92	68.02
	Std	12.13	9.76
	Mínimo	48	45
	Máximo	110	87
	Número de Pacientes	79	77

TABLA 2 (Parte 2 de 2)
 Datos Demográficos : PESO

			Tratamiento	
			Omeprazol	Ranitidina
SEXO				
Hombres	Peso	Media	70.97	70.11
		Std	11.84	8.50
		Mínimo	48	47
		Máximo	110	87
		Número de Pacientes	58	63
Mujeres	Peso	Media	59.49	58.63
		Std	8.53	9.78
		Mínimo	50	45
		Máximo	75	74
		Número de Pacientes	21	14

TABLA 3 (Parte 1 de 2)
 Datos demográficos : TALLA

		Tratamiento	
		Omeprazol	Ranitidina
Talla	Media	166.94	168.19
	Std	9.20	7.37
	Mínimo	147	145
	Máximo	187	181
	No Registrado	2	0
	Número de Pacientes	77	77

TABLA 3 (Parte 2 de 2)
 Datos demográficos : TALLA

			Tratamiento	
			Omeprazol	Ranitidina
SEXO				
Hombres	Talla	Media	170.57	170.24
		Std	7.51	5.07
		Mínimo	156	159
		Máximo	187	181
		No Registrado	2	0
		Número de Pacientes	56	63
Mujeres	Talla	Media	157.24	159.00
		Std	5.53	9.15
		Mínimo	147	145
		Máximo	168	179
		No Registrado	0	0
		Número de Pacientes	21	14

TABLA 4
 Datos demográficos: HABITO DE FUMAR

	Tratamiento	
	Omeprazol	Ranitidina
Hábito de fumar		
No fumador	29	26
Ocasional	4	-
Diario	24	33
Gran fumador	21	20
No Registrado	1	-
Número de Pacientes	79	79

TABLA 5
 Datos Demográficos : CONSUMO DE ALCOHOL

	Tratamiento	
	Omeprazol	Ranitidina
Consumo de Alcohol		
No	20	19
Ocasional	28	26
Semanal	3	10
Diario	27	24
No Registrado	1	-
Número de Pacientes	79	79

TABLA 6

DURACION DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA

		Tratamiento	
		Omeprazol	Ranitidina
Duración de la enfermedad ulcerosa			
0 a 6 meses		5	12
6+ a 12 meses		4	1
1+ a 5 años		20	20
5+ a 10 años		16	13
Más de 10 años		16	19
No Registrado		18	14
Número de Pacientes		79	79
Duración media de la enfermedad ulcerosa		7.93	8.77

TABLA 7
DURACION DEL EPISODIO ACTUAL

	Tratamiento	
	Omeprazol	Ranitidina
DURACION		
0 - 15 días	48	46
16 - 30 días	12	6
1 - 3 meses	15	22
Más de 3 meses	4	5
Media (días)	15	15
TOTAL	79	79

TABLA 8

Tamaño de la úlcera (al inicio)

		Tratamiento	
		Omeprazol	Ranitidina
TAMAÑO (mm)	Media	8.405	7.747
	Std	4.567	2.653
	Mínimo	5	5
	Maximo	30	15
INTERVALO DEL TAMAÑO			
5 - 10 mm		65	71
11 - 20 mm		11	8
> 20 mm		3	-
NUMERO TOTAL DE PACIENTES		79	79

TABLA 9
Cicatrización. Intención de tratar.

	Tratamiento							
	Omeprazol				Ranitidina			
	Dia				Dia			
	15		29		15		29	
CICATRIZACION								
No cicatrizado	23	29.87%	4	5.19%	27	34.61%	13	16.66%
Cicatrizado	54	70.12%	71	92.20%	46	58.97%	59	75.64%
Desconocido	-	-	2	2.59%	5	6.41%	6	7.69%
VALIDOS	77	100.00%	77	100.00%	78	100.00%	78	100.00%

TABLA 10
Cicatrización: Por protocolo

	Tratamiento							
	Omeprazol				Ranitidina			
	Dia				Dia			
	15		29		15		29	
CICATRIZACION								
No cicatrizado	20	29.41%	2	3.03%	24	36.92%	11	17.46%
Cicatrizado	48	70.58%	64	96.96%	41	63.07%	52	82.53%
Total	68	100.00%	66	100.00%	65	100.00%	63	100.00%

TABLA 11
CICATRIZACION: Segun el tamaño de la úlcera

		Tratamiento							
		Omeprazol				Ranitidina			
		Dia				Dia			
		15		29		15		29	
TAMAÑO	CICATRIZACION								
Úlcera pequeña (5-10 mm)	No cicatrizada	13	23.63%	-	-	18	31.57%	7	12.50%
	Cicatrizada	42	76.36%	53	100.00%	39	68.42%	49	87.50%
	Total	55	100.00%	53	100.00%	57	100.00%	56	100.00%
Úlceras grandes (>10 mm)	CICATRIZACION								
	No cicatrizada	7	53.84%	2	15.38%	6	75.00%	4	57.14%
	Cicatrizada	6	46.15%	11	84.61%	2	25.00%	3	42.85%
	Total	13	100.00%	13	100.00%	8	100.00%	7	100.00%

TABLA 12
CICATRIZACION : HABITO DE FUMAR

		Tratamiento							
		Omeprazol				Ranitidina			
		Día				Día			
		15		29		15		29	
TABACO	CICATRIZACION								
No Fumador	No Cicatrizado	10	37.03%	-	-	6	26.08%	2	8.69%
	Cicatrizado	17	62.96%	26	100.00%	17	73.91%	21	91.30%
	Total	27	100.00%	26	100.00%	23	100.00%	23	100.00%
Fumador	CICATRIZACION								
	No Cicatrizado	10	24.39%	2	5.00%	18	42.85%	9	22.50%
	Cicatrizado	31	75.60%	38	95.00%	24	57.14%	31	77.50%
	Total	41	100.00%	40	100.00%	42	100.00%	40	100.00%

TABLA 13
Cicatrización: Alcohol

		Tratamiento							
		Omeprazol				Ranitidina			
		Dia				Dia			
		15		29		15		29	
ALCOHOL	CICATRIZACION								
No Bebedor	No cicatrizado	6	35.29%	-	-	6	37.50%	4	26.66%
	Cicatrizado	11	64.70%	17	100.00%	10	62.50%	11	73.33%
	Total	17	100.00%	17	100.00%	16	100.00%	15	100.00%
Bebedor	CICATRIZACION								
	No cicatrizado	14	27.45%	2	4.08%	18	36.73%	7	14.58%
	Cicatrizado	37	72.54%	47	95.91%	31	63.26%	41	85.41%
	Total	51	100.00%	49	100.00%	49	100.00%	48	100.00%

TABLA 14

Síntomas: Por protocolo

		Evaluación global						Total
		Ninguno	Leve	Moderado	Grave	No registrado	Cicatrización día 15	
Tratamiento	Visita							
Omeprazol	Inicio	-	11	39	26	1	-	77
	Día 15	64	4	-	-	-	-	68
	Día 29	17	1	-	-	-	48	66
Ranitidina	Inicio	-	9	39	30	-	-	78
	Día 15	53	11	1	-	-	-	65
	Día 29	21	1	-	-	-	41	63

TABLA 15
Síntomas: Por protocolo

		Dolor Epigástrico Diurno					Total
		Ninguno	Leve	Moderado	Grave	Cicatrizado día 15	
Tratamiento	Visita						
Omeprazol	Inicio	3	26	38	10	-	77
	Día 15	67	1	-	-	-	68
	Día 29	17	1	-	-	48	66
Ranitidina	Inicio	6	22	41	9	-	78
	Día 15	59	6	-	-	-	65
	Día 29	21	1	-	-	41	63

TABLA 16
Síntomas: Por protocolo

		Dolor Epigastrico Nocturno					Total
		Ninguno	Leve	Moderado	Grave	Cicatrizado 15	
Tratamiento	Visita						
Omeprazol	Inicio	18	19	27	13	-	77
	Dia 15	67	1	-	-	-	68
	Dia 29	18	-	-	-	48	66
Ranitidina	Inicio	16	23	31	8	-	78
	Dia 15	63	-	2	-	-	65
	Dia 29	21	1	-	-	41	63

TABLA 17
Síntomas: Por protocolo

		Pirosis					Total
		Ninguno	Leve	Moderado	Grave	Cicatrizado dia 15	
Tratamiento	Visita						
Omeprazol	Inicio	38	23	13	3	-	77
	Dia 15	67	1	-	-	-	68
	Dia 29	18	-	-	-	48	66
Ranitidina	Inicio	38	21	16	3	-	78
	Dia 15	60	4	1	-	-	65
	Dia 29	21	1	-	-	41	63

TABLA 18
Síntomas: Por protocolo

		Nausea						Total
		Ninguno	Leve	Moderado	Grave	No Registrado	Cicatrizado día 15	
Tratamiento	Visita							
Omeprazol	Inicio	52	13	7	4	1	-	77
	Día 15	68	-	-	-	-	-	68
	Día 29	18	-	-	-	-	48	66
Ranitidina	Inicio	51	15	10	2	-	-	78
	Día 15	64	1	-	-	-	-	65
	Día 29	22	-	-	-	-	41	63

TABLA 19
SINTOMAS: Por protocolo

		Vómitos				Total
		Ninguno	Presente	No registrado	Cicatrización día 15	
Tratamiento	Visita					
Omeprazol	Inicio	57	18	2	-	77
	Día 15	68	-	-	-	68
	Día 29	18	-	-	48	66
Ranitidina	Inicio	60	18	-	-	78
	Día 15	64	1	-	-	65
	Día 29	22	-	-	41	63

TABLA 20
SINTOMAS: Por protocolo

		Hematemesis				Total
		Ninguno	Presente	No registrado	Cicatrización dia 15	
Tratamiento	Visita					
Omeprazol	Inicio	64	12	1	-	77
	Dia 15	68	-	-	-	68
	Dia 29	18	-	-	48	66
Ranitidina	Inicio	72	6	-	-	78
	Dia 15	65	-	-	-	65
	Dia 29	22	-	-	41	63

TABLA 21
SINTOMAS: Por protocolo

		Melena				Total
		Ninguno	Presente	No registrado	Cicatrización día 15	
Tratamiento	Visita					
Omeprazol	Inicio	43	33	1	-	77
	Día 15	68	-	-	-	68
	Día 29	18	-	-	48	66
Ranitidina	Inicio	49	29	-	-	78
	Día 15	65	-	-	-	65
	Día 29	22	-	-	41	63

TABLA 22
 Cartillas diario : DOLOR DIURNO
 DISTRIBUCION DEL NUMERO DE DIAS CON DOLOR (Durante los días 2 al 14)

	Nº. de días con dolor										
	0	1	2	3	4	6	7	8	9	11	13
TRATAMIENTO											
Omeprazol	33	4	2	3	4	-	1	-	-	1	-
Ranitidina	18	9	3	3	3	1	-	3	1	-	1

TABLA 23
 Cartillas diario : DOLOR NOCTURNO
 DISTRIBUCION DEL NUMERO DE NOCHES CON DOLOR (Durante los días del 2 al 14)

	Nº. de noches con dolor							
	0	1	2	3	4	5	6	9
TRATAMIENTO								
Omeprazol	40	4	2	1	-	-	1	-
Ranitidina	34	4	1	-	1	1	-	1

TABLA 24
Examen Físico : PESO (kg)

		SEXO							
		Hombres				Mujeres			
		MEDIA	STD	STDERR	N	MEDIA	STD	STDERR	N
Tratamiento									
Omeprazol	Peso al inicio	70.71	11.48	1.55	55	59.01	8.62	1.98	19
	Peso al finalizar	71.47	11.08	1.49	55	59.82	8.55	1.96	19
	Variación en el peso	0.76	1.45	0.20	55	0.81	1.05	0.24	19
Ranitidina	Peso al inicio	70.28	8.67	1.13	59	60.15	9.58	2.76	12
	Peso al finalizar	70.90	8.35	1.09	59	60.27	9.82	2.84	12
	Variación en el peso	0.62	1.06	0.14	59	0.12	0.60	0.17	12

TABLA 25
Examen Físico : FRECUENCIA CARDIACA (Latidos/minuto)

		MEDIA	STD	STDERR	N
Tratamiento					
Omeprazol	lpm al inicio	77.66	9.24	1.07	74
	lpm al finalizar	76.78	6.49	0.75	74
	Variación lpm	-0.88	7.81	0.91	74
Ranitidina	lpm al inicio	78.34	7.74	0.92	71
	lpm al finalizar	76.87	6.54	0.78	71
	Variación lpm	-1.46	6.84	0.81	71

TABLA 26 (Parte 1 of 2)
Examen Físico : PRESION ARTERIAL (mmHg)

		MEDIA	STD	STDERR	N
Tratamiento					
Omeprazol	P.A. Diastólica al inicio	72.71	10.95	1.28	73
	P.A. Diastólica al finalizar	73.16	9.09	1.06	73
	Variación en P.A. Diastólica	0.45	6.69	0.78	73
Ranitidina	P.A. Diastólica al inicio	73.50	9.94	1.19	70
	P.A. Diastólica al finalizar	74.00	9.50	1.14	70
	Variación en P.A. Diastólica	0.50	6.49	0.78	70

TABLA 26 (Parte 2 de 2)

		MEDIA	STD	STDERR	N
Tratamiento					
Omeprazol	P.A. Sistólica al inicio	122.07	15.67	1.83	73
	P.A. Sistólica al finalizar	121.78	11.80	1.38	73
	Variación en la P.A. Sistólica	-0.29	10.28	1.20	73
Ranitidina	P.A. Sistólica al inicio	122.07	15.07	1.80	70
	P.A. Sistólica al finalizar	121.89	12.61	1.51	70
	Variación en la P.A. Sistólica	-0.19	10.41	1.24	70

TABLA 27
HEMOGLOBINA (g/dl)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Hb al inicio	14.05	74
	Hb al finalizar	14.40	74
	Variación en la Hb	0.40	74
Ranitidina	Hb al inicio	14.60	72
	Hb al finalizar	14.60	72
	Variación en la Hb	0.30	72

TABLA 28
LEUCOCITOS

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Leucocitos al inicio	7.50	74
	Leucocitos al final	7.53	74
	Variación en los leucocitos	0.22	74
Ranitidina	Leucocitos al inicio	8.45	72
	Leucocitos al final	7.82	72
	Variación en los leucocitos	-0.30	72

TABLA 29
PLAQUETAS

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Plaquetas al inicio	246.00	74
	Plaquetas al finalizar	260.00	74
	Variación en las plaquetas	9.50	74
Ranitidina	Plaquetas al inicio	248.50	72
	Plaquetas al finalizar	269.00	72
	Variación en las plaquetas	11.50	72

TABLA 30
Creatinina (mg/dl)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Creatinina al inicio	1.00	74
	Creatinina al finalizar	1.00	74
	Variación en la Creatinina	0.00	74
Ranitidina	Creatinina al inicio	1.00	72
	Creatinina al finalizar	1.00	72
	Variación en la Creatinina	0.00	72

TABLA 31
Acido Urico (mg/dl)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	A.úrico al inicio	4.89	69
	A.úrico al finalizar	5.28	69
	Variación en el A.úrico	0.30	69
Ranitidina	A.úrico al inicio	4.98	70
	A.úrico al finalizar	5.21	70
	Variación en el A.úrico	0.20	70

TABLA 32
Sodio (mmol /l)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Sodio al inicio	141.00	71
	Sodio al finalizar	143.00	71
	Variación en el Sodio	1.00	71
Ranitidina	Sodio al inicio	142.00	69
	Sodio al finalizar	142.00	69
	Variación en el Sodio	0.00	69

TABLA 33
Potasio (mmol /l)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Potasio al inicio	4.30	71
	Potasio al finalizar	4.36	71
	Variacion en el Potasio	0.10	71
Ranitidina	Potasio al inicio	4.30	69
	Potasio al finalizar	4.40	69
	Variación en el Potasio	0.10	69

TABLA 34
Calcio (mg/dl)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Calcio al inicio	9.20	71
	Calcio al finalizar	9.70	71
	Variación en el Calcio	0.30	71
Ranitidina	Calcio al inicio	9.35	68
	Calcio al finalizar	9.63	68
	Variación en el Calcio	0.20	68

TABLA 35
Bilirrubina (mg/dl)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Bilirrubina al inicio	0.54	73
	Bilirrubina al finalizar	0.50	73
	Variación de la Bilirrubina	0.00	73
Ranitidina	Bilirrubina al inicio	0.53	72
	Bilirrubina al finalizar	0.47	72
	Variación de la Bilirrubina	-0.06	72

TABLA 36
Fosfatasa Alcalina (U/L)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Fosfatasa Alcalina al inicio	102.50	74
	Fosfatasa Alcalina al finalizar	120.50	74
	Variación de la F. Alcalina	9.00	74
Ranitidine	Fosfatasa Alcalina al inicio	111.00	72
	Fosfatasa Alcalina al finalizar	124.50	72
	Variación de la F. Alcalina	3.00	72

TABLA 37
ALAT (GPT) (U/L)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	ALAT al inicio	15.00	73
	ALAT al finalizar	16.90	73
	Variación de ALAT	2.00	73
Ranitidina	ALAT al inicio	17.00	72
	ALAT al finalizar	17.00	72
	Variación de ALAT	0.00	72

TABLA 38
ASAT (GOT) (U/L)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	ASAT al inicio	16.00	74
	ASAT al finalizar	16.00	74
	Variación de ASAT	0.00	74
Ranitidina	ASAT al inicio	16.50	72
	ASAT al finalizar	16.00	72
	Variación de ASAT	0.50	72

TABLA 39
TRIGLICERIDOS (mg/dl)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Triglicéridos al inicio	114.16	63
	Triglicéridos al finalizar	105.00	63
	Variación de Triglicéridos	-1.00	63
Ranitidina	Triglicéridos al inicio	103.55	63
	Triglicéridos al finalizar	98.23	63
	Variación de Triglicéridos	-5.00	63

TABLA 40
COLESTEROL (mg/dl)

		Mediana	N
Tratamiento			
Omeprazol	Colesterol al inicio	187.35	70
	Colesterol al finalizar	214.50	70
	Variación del Colesterol	24.77	70
Ranitidina	Colesterol al inicio	177.00	71
	Colesterol al finalizar	206.00	71
	Variación de Colesterol	20.00	71

DOLOR DIURNO

OMEPRAZOL

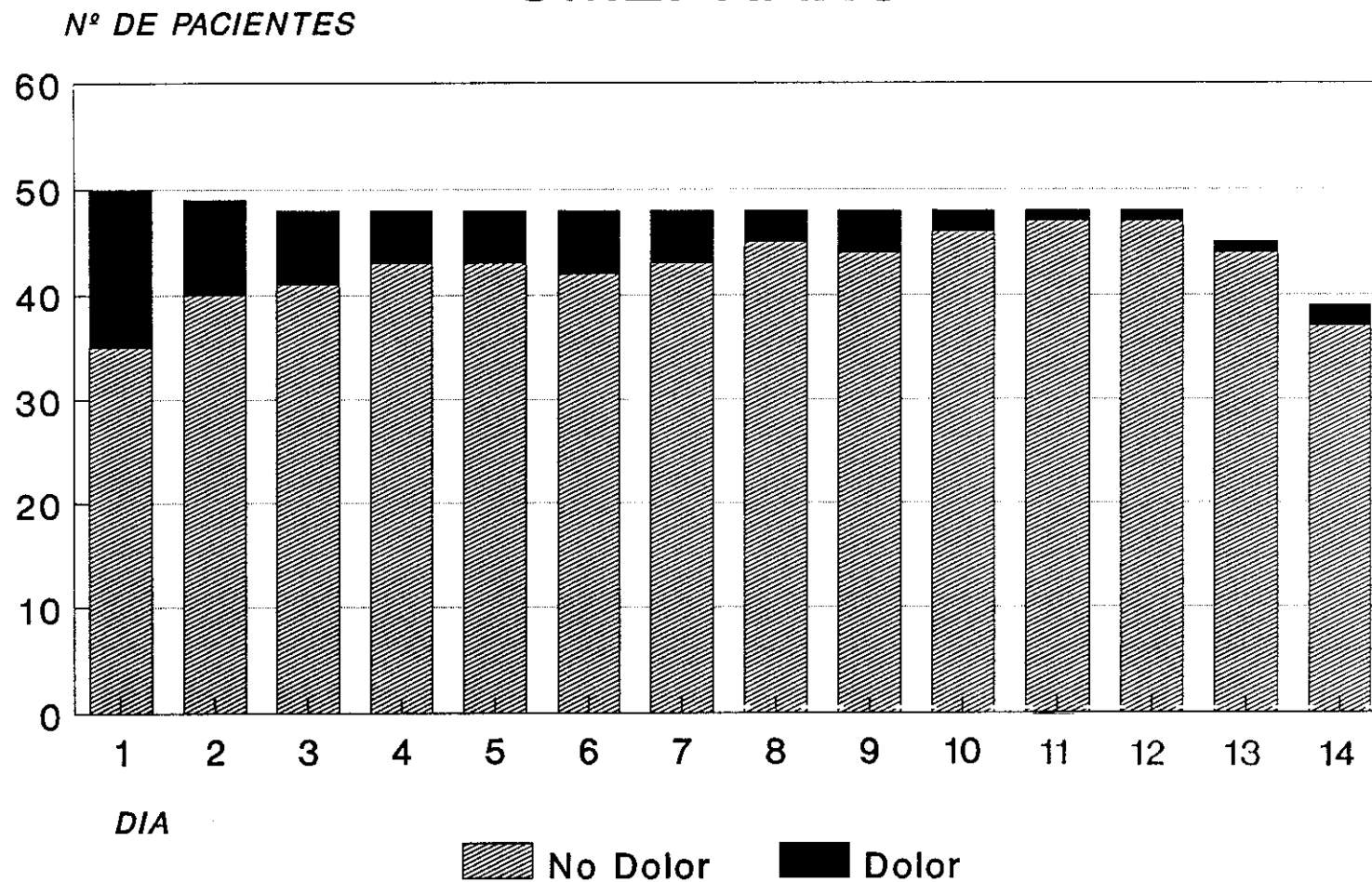


FIGURA 5A

DOLOR DIURNO

RANITIDINA

Nº DE PACIENTES

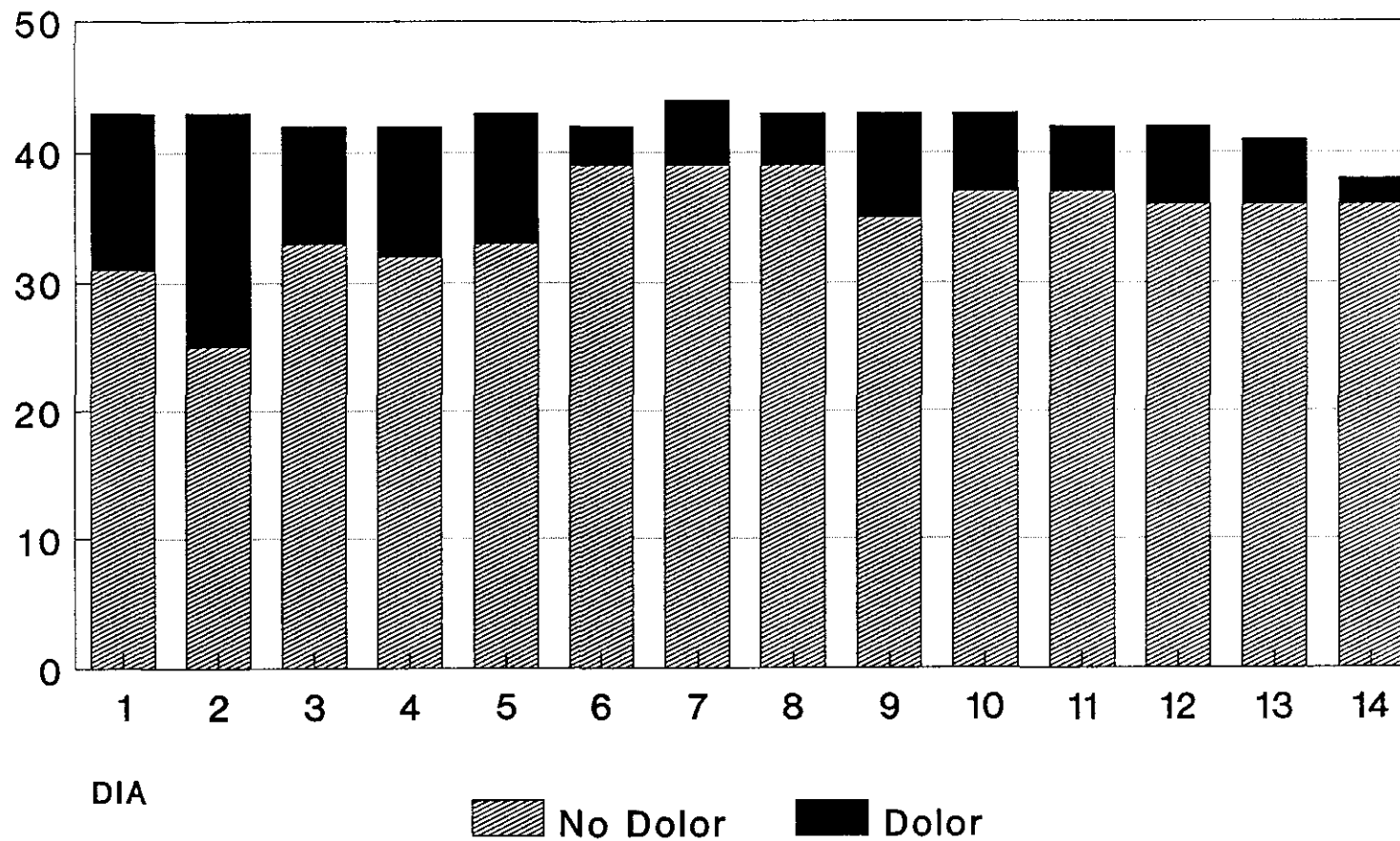


FIGURA 5A

DOLOR NOCTURNO

OMEPRAZOL

Nº DE PACIENTES

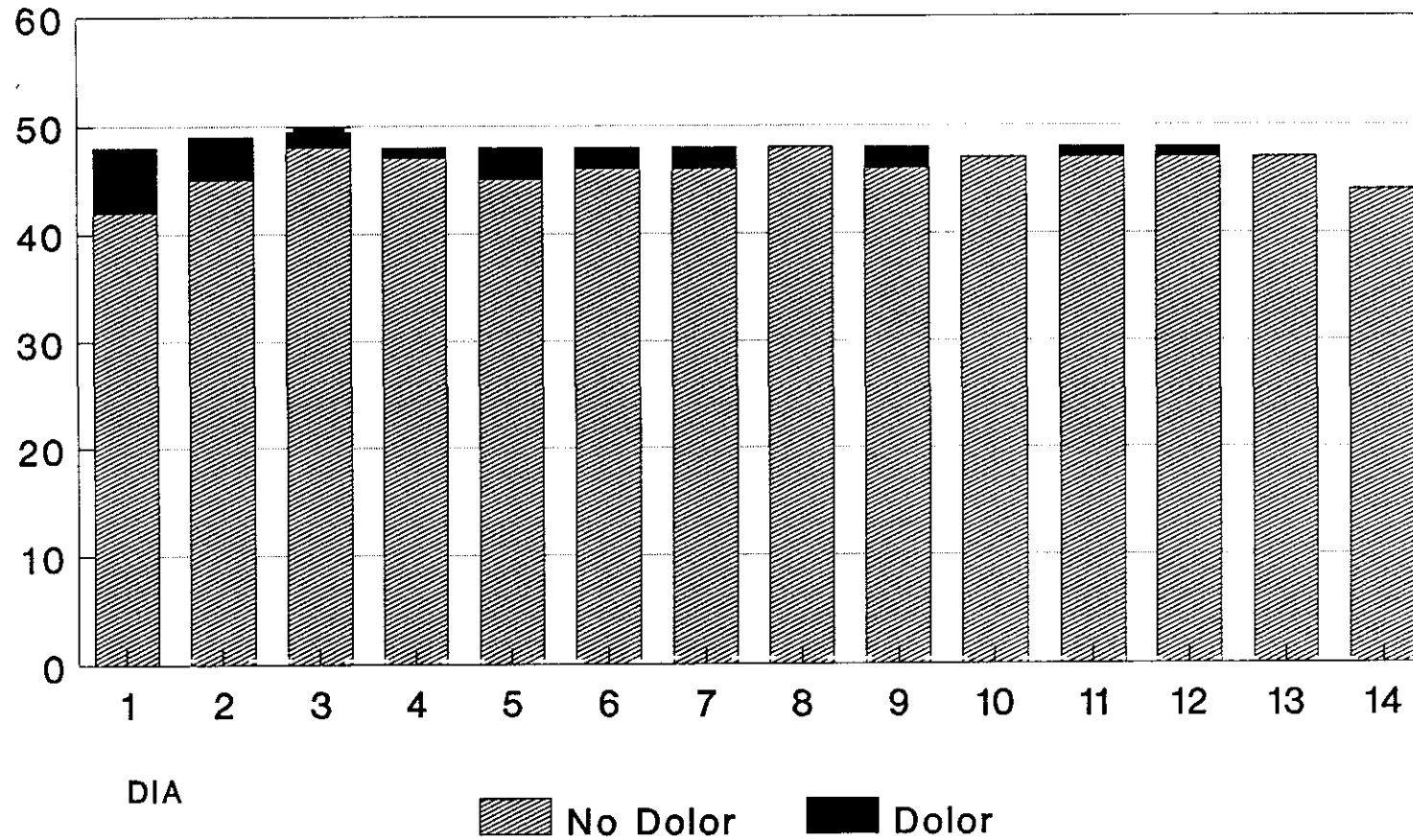


FIGURA 5B

DOLOR NOCTURNO

RANITIDINA

Nº DE PACIENTES

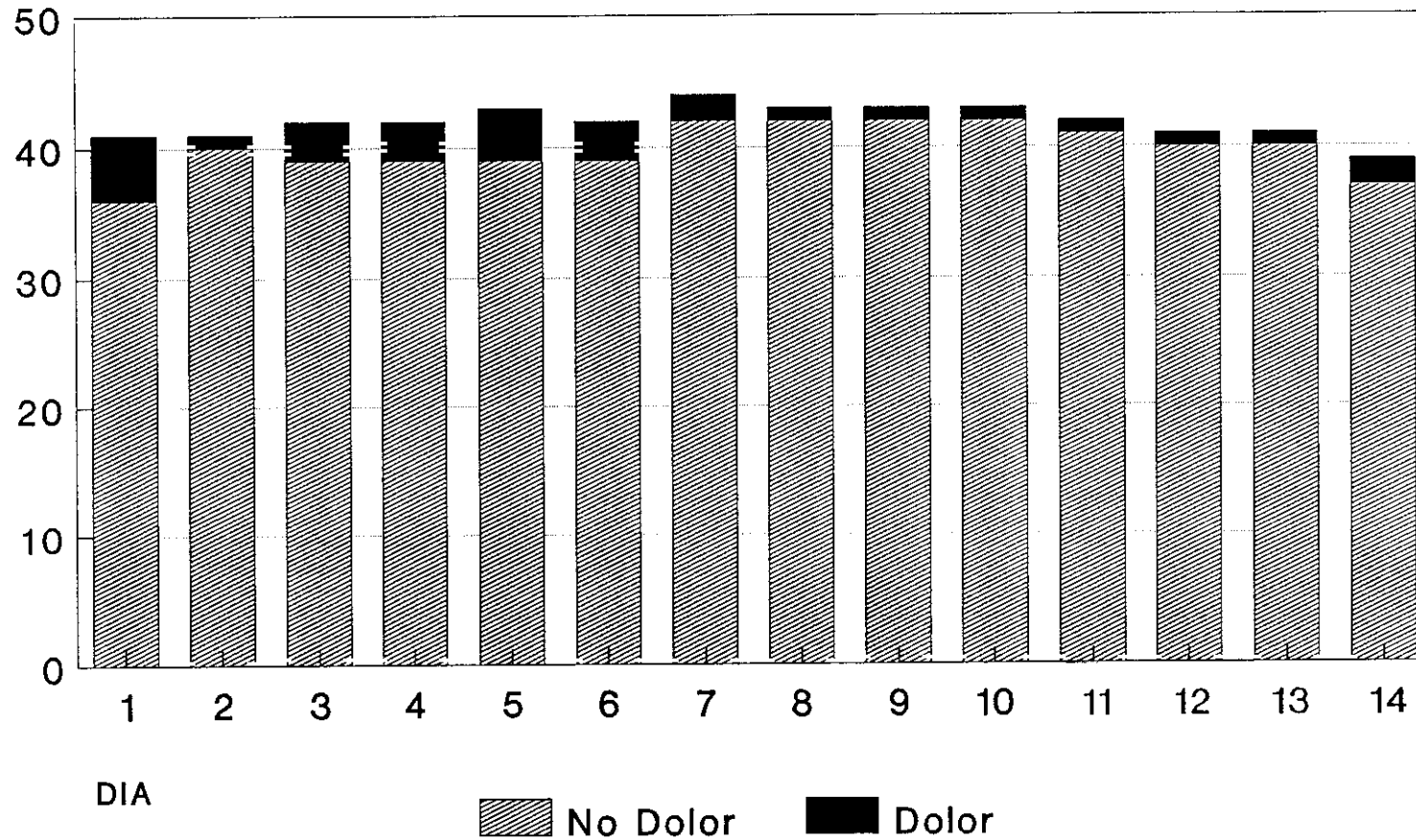


FIGURA 5B

VIII DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Los objetivos terapéuticos de las enfermedades relacionadas con el ácido son diversos y podrían resumirse en:

- 1.- Eficacia en términos de rapidez de cicatrización y alivio sintomático.
- 2.- El tratamiento debe ser seguro.
- 3.- El tratamiento debe ser sencillo.
- 4.- El problema de la recidiva debe intentar resolverse.
- 5.- La relación coste-beneficio debe ser apropiada.

Para tratar de conocer, si un fármaco cumple estos objetivos, se necesitan realizar diversos estudios clínicos con diversos objetivos.

En este ensayo clínico tratamos de analizar la eficacia y seguridad del omeprazol frente a la ranitidina como fármaco control, en el tratamiento de la fase aguda de la úlcera duodenal.

Se eligieron la pauta de 300 mg de ranitidina que es la pauta universalmente aceptada, frente a 20 mg de omeprazol que en estudios clínicos previos ha demostrado ser la recomendada en la mayoría de los casos (268).

El estudio clínico se planteó con un tamaño muestral de 180 pacientes, pero sin embargo solo pudieron incluirse 158 pacientes, de los cuales 133 fueron evaluables por protocolo el día 15 y 129 lo fueron el día 29. Esto origina que la potencia del estudio disminuyó el día 15 del 80% al 70% y el día 29 del 90% al 75%.

La disminución de la potencia puede hacer más factible que se cometa un error de tipo II o error beta, es decir el riesgo de un resultado con falsos negativos, o lo que es lo mismo la posibilidad de que el experimento no demuestre una diferencia entre los 2 fármacos, cuando tal diferencia existe.

La disminución de la muestra, pone en evidencia las dificultades reales que existen en la inclusión de los pacientes en un estudio clínico cuando se cumplen de forma rigurosa los criterios de inclusión y exclusión, aun cuando la enfermedad a estudiar tenga una prevalencia importante como ocurre con la úlcera duodenal, y los pacientes deben incorporarse en un

plazo determinado entre otros factores por la caducidad de la medicación.

Los resultados del estudio, en cuanto a eficacia, muestran unos porcentajes de cicatrización a las 2 semanas en el análisis por intención de tratar del 70% con omeprazol y 59% con ranitidina y en el análisis por protocolo del 71% frente al 63% respectivamente. Las ganancias terapéuticas son 11 y 8 puntos respectivamente a favor del omeprazol, aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística.

Al comparar nuestros resultados con otros estudios publicados observamos como coinciden con la mayoría. De los 15 estudios que utilizan omeprazol 20 mg y ranitidina 300 mg o bien 150 mg 2 veces al día, las tasas de cicatrización con omeprazol estan en 9 estudios comprendidos alrededor del 70% (límites 63-79%) y solo 3 estudios (244, 248, 253) tienen tasas superiores al 80%. Tres estudios muestran tasas inferiores al 45% (250, 254, 256).

Al analizar los porcentajes de ranitidina de nuestro estudio, también coinciden con los de la mayoría publicados y solo existe un estudio (247) en el cual las tasas de cicatrización con ranitidina son superiores a las 2 y 4 semanas al omeprazol de forma no significativa.

Nuestros porcentajes no son significativos a las 2 semanas lo mismo que sucede en 6 de los 15 estudios mencionados. Cuando comparamos nuestras ganancias terapéuticas a las 2 semanas con los estudios de metaanálisis, estos muestran unas ganancias con omeprazol de 14'1, 16'5 y 16 puntos (268, 269, 270) superiores a los obtenidos en nuestro trabajo.

Los resultados a las 4 semanas muestran unos porcentajes del 92% con omeprazol frente al 76% con ranitidina, en el análisis por intención de tratar (16 puntos de ganancia) y del 97% frente al 83% respectivamente en el análisis por protocolo (14 puntos de ganancia). Ambos análisis tienen significación estadística.

Nuestros resultados de cicatrización de omeprazol coinciden en las líneas generales con los 15 publicados. Así en 12 de ellos los porcentajes son superiores al 90% y solo en 3 los porcentajes son entre 80-85% (250, 254, 256).

Los porcentajes de ranitidina publicados oscilan entre el 63 y 96% pero en 8 estudios están comprendidos entre 80-90%.

Nuestras diferencias son significativas, al igual que ocurre en 10 de los 15 estudios mencionados. Las ganancias terapéuticas con omeprazol en nuestro trabajo son ligeramente

superiores a las mostradas con los 3 metaanálisis que son alrededor del 10% (268, 269, 270).

Al analizar detenidamente los 15 estudios, nos llama la atención como los 3 estudios mencionados (250, 254, 256) que muestran porcentajes más bajos con ambos fármacos a las 2 y 4 semanas son estudios realizados en Estados Unidos.

El resto de los trabajos, están realizados en Europa, Asia (Malasia, Hong-Kong, Filipinas) y Africa del Sur, siendo la mayoría estudios multicéntricos. Ello lleva a preguntarse a F. Lanza uno de los autores americanos, si 20 mg es la dosis apropiada para curar la úlcera péptica en Estados Unidos.

Los estudios son similares en cuanto los criterios de inclusión y desarrollo del protocolo, con la cicatrización, por lo que las diferencias habría que plantearse entre variaciones geográficas a la respuesta de los antisecretores, lo cual no está demostrado hasta el momento actual o bien, a grupos de población analizados distintos.

Si la población analizada que llega al hospital, constituye los casos de úlcera más refractarios al tratamiento ambulatorio, esto podría dar un sesgo en los estudios de Estados Unidos, que justificaría estas diferencias.

Los factores pronósticos analizados, que podrían influir sobre la cicatrización de la úlcera han sido el tamaño de la úlcera el tabaco y el alcohol.

Se conocen las dificultades existentes en la exacta medición del tamaño de una úlcera y los errores de la subjetividad del endoscopista, pero es norma habitual aceptar que cuanto mayor es el diametro de la úlcera, más lento es el proceso reparador.

El protocolo exigía un diametro mínimo de 5 mm para la inclusión en el estudio. Tamaños menores pueden inducir a errores diagnosticos y a una dispersión de la muestra. Se decidió siguiendo otros protocolos que toda úlcera superior a 10 mm de diámetro, se consideraba un grupo a analizar como úlceras grandes.

Se usó el análisis multivariable y se comprobó como tanto a las 2 como a las 4 semanas, las úlceras grandes cicatrizaban más lentamente que las pequeñas (5-10 mm) como ocurre en otros estudios (246, 253, 257).

El grupo de úlceras mayores de 10 mm era pequeño (13 con omeprazol y 7 con ranitidina) lo que hace que no puedan hacerse análisis de subgrupos. Sin embargo y considerando las

debidas precauciones en la interpretación de los datos, por las razones expuestas, podemos apreciar, como el día 15 las diferencias entre omeprazol y ranitidina, en las úlceras entre 5-10 mm es de 8 puntos (76% frente a 68%), pero en las mayores de 10 mm es de 21 puntos (46% frente a 25%).

El día 29 las diferencias son de 12 puntos (100% frente al 88%) en las úlceras de 5-10 mm y de 44 puntos (87% frente al 43% en las mayores de 10 mm).

Es decir, las diferencias en la cicatrización aumentan cuanto mayor sean las úlceras, en favor del omeprazol.

Es bien conocido el efecto negativo que ejerce el tabaco sobre la enfermedad ulcerosa, fundamentalmente en las recidivas y enlentecimiento en la cicatrización (27).

En los estudios clínicos con omeprazol aparecen discrepancias en los resultados, existiendo casos en los que el tabaco no ejerce influencia (253) y en otros existe un retardo en la cicatrización de la úlcera duodenal (244, 246, 257).

Estas discrepancias pueden deberse a la genesis multifactorial de la úlcera, así como a diferencias metodológicas en el estudio de la influencia del tabaco. Nuestros resultados,

muestran que el tabaco no ejerce influencia en los porcentajes de cicatrización a las 2 y a las 4 semanas.

Cuando incluimos el tabaco junto al fármaco vemos que el día 15 los tratados con omeprazol no fumadores cicatrizan el 63%, frente al 76% de los fumadores. Los tratados con ranitidina cicatrizan 74% de los no fumadores frente al 57% de los fumadores.

El día 29 los tratados con omeprazol cicatrizan el 100% de los no fumadores y el 95% de los fumadores. Los tratados con ranitidina cicatrizan el 91% de los no fumadores y el 76% de los fumadores. Es decir, hay una tendencia a que los fumadores tanto el día 15 como el día 29, cicatrizan peor que los no fumadores con ranitidina. Sin embargo el tabaco no ejerce efecto sobre los tratados con omeprazol.

Por el tamaño de la úlcera, y por el tabaco, podemos apreciar como cuantos más factores puedan dificultar la cicatrización, estos ejercen un efecto más negativo sobre la ranitidina que sobre el omeprazol o expresado en otros términos el omeprazol supera con mayor facilidad que la ranitidina la influencia de factores contrarios al proceso de cicatrización de la úlcera.

El análisis de la influencia del alcohol, muestra que este no ejerce ningún tipo de influencia sobre la cicatrización, encontrándose que hay subgrupos de sujetos que toman alcohol que cicatrizan más rápidamente que los que no lo toman, como ocurre en el subgrupo de omeprazol el día 15 (73% vs 65%) y con el subgrupo de ranitidina el día 29 (85% vs 73%).

El papel del alcohol sobre la úlcera péptica es controvertido habiéndose descrito tanto su eficacia positiva y negativa sobre la cicatrización (313). Para poder analizar en profundidad este factor habría que plantear un estudio amplio donde el consumo de alcohol se cuantifique en gramos/día, ya que nuestros datos son excesivamente globales (consumo ocasional, semanal, diario y no consumo) para llegar a conclusiones definitivas.

La eficacia de ambos fármacos también se analizó valorando su influencia sobre la sintomatología de los pacientes.

La evaluación global de los síntomas, muestra como el día 15 estaban asintomáticos 64 de 68 pacientes con omeprazol y 53 de 65 pacientes con ranitidina, siendo estas diferencias significativas.

El análisis pormenorizado de cada síntoma muestra que aunque de forma no significativa, el grupo del omeprazol presenta el día 15 menos pacientes con cada síntoma.

Es interesante el análisis de las cartillas de los pacientes, pues nos proporciona una información día a día de los días con dolor y cuando desaparece este síntoma, que no podemos analizar con la visita del día 15. De este análisis podemos concluir que los pacientes con omeprazol tuvieron significativamente menos días de dolor diurno, es decir, el dolor desapareció antes. No encontramos diferencias en el dolor nocturno.

Esta mayor efectividad del omeprazol sobre la sintomatología de los pacientes coincide con resultados de la mayoría de los estudios publicados (242, 243, 244, 245, 249, 250, 252, 254, 255).

Este estudio apoya también el hecho de que el dolor nocturno en la úlcera duodenal, es menos frecuente que el dolor diurno, y además se alivia antes lo cual apoya otros resultados previos (243, 314).

El dolor es el síntoma más característico de los ulcerosos, aunque su mecanismo no está bien aclarado y su ausencia no supone seguridad de úlcera cicatrizada, ya que la

sintomatología desaparece en general antes de haber cicatrizado la úlcera (176). Sin embargo los fármacos muy efectivos en la cicatrización, como ocurre con los antagonistas H₂, son también muy eficaces en el alivio sintomático (204) y sobre todo el omeprazol aparece como el más eficaz (270).

La no existencia de diferencia en el alivio del dolor nocturno, en nuestro estudio, puede deberse a la menor incidencia de este o bien a la administración nocturna de la ranitidina, que hace que su mayor período de acción se concentra sobre la noche.

El momento de la administración de la dosis única de ranitidina, ha sido motivo de debate, y algunos autores opinan que la administración a la hora de acostarse es excesivamente tarde, controlandose mejor el pH medio de 24 horas cuando se administra a media tarde (alrededor de las 18 horas) (315).

¿Porque el omeprazol es más eficaz que la ranitidina, en diversos estudios incluido el nuestro, en el tratamiento agudo de la úlcera duodenal?.

El grupo de R. Hunt ha estudiado la relación existente entre supresión de ácido y la porporción de pacientes cicatrizados, demostrando de manera inequivoca tal relación (316). En este

estudio se demostraba la importancia de la supresión nocturna, en los tratamientos con antagonistas H₂, y la menor importancia de la supresión diurna. Así, 300 mg de ranitidina por la noche, alcanzan una supresión nocturna del 90%, una supresión diurna del 50% y una supresión media de 24 horas del 68% y unos porcentajes de cicatrización a las 4 semanas del 84%.

Sin embargo cuando analiza otros fármacos como el omeprazol se demuestra que la supresión diurna produce una mejoría junto con la nocturna, en los porcentajes de cicatrización. De esta forma 20 mg de omeprazol producen una supresión nocturna del 88%, una supresión diurna del 92%, una supresión media de 24 horas del 90% y unos porcentajes de cicatrización del 95,5% a las 4 semanas.

Posteriormente se han analizado los efectos de ranitidina cuando se aumenta la dosis terapéutica y se aprecia como existe una correlación entre los porcentajes de supresión ácida de 24 horas y las tasas de cicatrización. Al administrar 300 mg de ranitidina 4 veces al día se consigue una supresión media de 24 horas del 80% y una cicatrización a las 4 semanas del 92,4% cifras a pesar de todo inferiores a la pauta clásica de 20 mg de omeprazol (317).

El grupo de R. Hunt (318) en un trabajo posterior estudió a través de un análisis de regresión polinomial, cual debía ser el grado óptimo y la duración de la supresión ácida, que se requerían para la cicatrización de la úlcera duodenal.

Para ello estudian datos de supresión ácida de 490 estudios de 24 horas, usando 19 tratamientos distintos, así como porcentajes de cicatrización de 144 ensayos clínicos que engloban a 14.208 pacientes.

Se encuentra una relación significativa entre la cicatrización y el grado de supresión, la duración de la supresión y la duración del tratamiento.

En cuanto el grado de supresión se aprecia que niveles por encima de un pH de 3 no son necesarios alcanzando este umbral durante 17,20 horas con 20 mg de omeprazol y durante 10,6 horas con ranitidina 300 mg noche.

Finalmente, los autores encuentran unas curvas predictivas de porcentajes de cicatrización que se pueden alcanzar bien aumentando la duración de la supresión o bien aumentando las semanas de tratamiento.

Todos estos trabajos brillantemente realizados prueban de manera inequívoca como la mayor potencia antisecretora del omeprazol, debido a su mecanismo de acción en el paso final de la secreción ácida, es la causa de su mayor eficacia clínica.

Los aspectos de seguridad, se englobaron en el análisis del examen físico, efectos secundarios y datos de laboratorio.

El examen físico al inicio y final del tratamiento no mostró modificaciones de relevancia clínica.

Tanto en el grupo de omeprazol y de ranitidina y en hombre y mujeres, hubo aumentos del peso medio, que en ningún caso llegó a 1 Kg. Solo son significativas las diferencias en el peso medio de las mujeres con omeprazol (ganancia de 810 gramos). Probablemente la mejoría del estado general, fue la causa de estas variaciones ya que no se conocen influencias del omeprazol sobre el metabolismo.

Las variaciones en la frecuencia cardíaca y sobre la tensión arterial fueron mínimos y sin significación, lo que se corresponde con la falta de acciones de los fármacos sobre el sistema cardiovascular.

El 10% del grupo de omeprazol y el 9% de ranitidina presentaron efectos secundarios de escasa trascendencia y similares a los ya descritos previamente (306). Solo 1 paciente con omeprazol abandonó el estudio por efectos secundarios, ya que después de la primera cápsula tuvo cefaleas, nauseas y vómitos y no quiso continuar.

14 pacientes fueron retirados del estudio por diversas causas, 7 en cada grupo terapéutico, sin influencia de la medicación prácticamente en ningún caso ya que 3 fueron por hemorragias residuales en los días previos, 3 no cumplieron el protocolo, 3 abandonaron voluntariamente, 2 se perdió su seguimiento, 2 fueron operados uno por un problema biliar y el otro el médico y el paciente decidieron tratar quirúrgicamente su úlcera y finalmente el paciente ya descrito, que después de la primera dosis y presentar sintomatología, inespecífica no quiso seguir.

Los valores de laboratorio y las variaciones desde el inicio al final del tratamiento tanto intragrupo como intergrupo carecieron de significación clínica alguna, aunque debido a los múltiples valores, si la hipótesis nula es cierta, existe el riesgo de falsos significados estadísticos debidos al azar.

En resumen, los datos referentes a la seguridad muestran que ambos fármacos fueron bien tolerados coincidiendo nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios clínicos (306).

Aunque la seguridad de un fármaco requiere estudios adicionales a largo plazo y farmacovigilancia una vez comercializado, el omeprazol debido a su afinidad por los medios ácidos y su concentración a nivel de la célula parietal, presenta una especificidad de acción sin influencias sobre otros órganos y aparatos, presentando una gran seguridad como ocurre en nuestro trabajo.

IX CONCLUSIONES

- 1.- El omeprazol (20 mg) presenta unas tasas de cicatrización a la finalización del estudio, superiores a la ranitidina (300 mg).
- 2.- Las diferencias en la cicatrización, son estadísticamente significativas a las 4 semanas. A las 2 semanas, existe una ventaja terapéutica del omeprazol frente a la ranitidina, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa.
- 3.- El tamaño de la úlcera ha sido un factor pronóstico en la cicatrización, tanto a las 2 como a las 4 semanas. La diferencia es favorable a las úlceras comprendidas entre 5-10 mm, frente a las mayores de 10 mm.
- 4.- Las diferencias en las tasas de cicatrización aumentan a favor del omeprazol, cuanto mayor sean las úlceras, aunque hay que hacer la salvedad de que los subgrupos son de pocos pacientes.
- 5.- El ser fumador, no ha influido de forma significativa en la cicatrización de las úlceras frente al no fumador, aunque existe una tendencia favorable a los no fumadores.

- 6.- Esta tendencia favorable en los no fumadores, ocurre fundamentalmente en los pacientes del grupo de ranitidina, y no en el grupo de omeprazol.
- 7.- No encontramos influencia del alcohol sobre la cicatrización úlceroa.
- 8.- En la evaluación de la sintomatología general realizada por los pacientes a las 2 semanas de tratamiento, existen diferencias significativas a favor del grupo tratado con omeprazol.
- 9.- El grupo tratado con omeprazol, tuvo significativamente menos días de dolor diurno que el de ranitidina, durante las 2 semanas iniciales de tratamiento. El análisis del dolor nocturno no mostró diferencias significativas.
- 10.- Ni el examen físico, ni los parametros hematológicos y bioquímicos han mostrado alteraciones de relevancia clínica.
- 11.- Ambos fármacos han sido bien tolerados por los pacientes, no apareciendo reacciones adversas graves ni con significación clínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Greenlaw R, Sheahan DG, De Luca V et al. Gastroduodenitis. A broader concept of péptic ulcer disease. Dig Dis Sci 1980; 25: 660-672.
- 2.- Perez Ayuso RM. Epidemiología de la úlcera péptica gastroduodenal. Gastroenterología y Hepatología 1988; 11: 11-14.
- 3.- Bonnevie O. The incidence of duodenal ulcer in Copenhagen country. Scand J Gastroenterol 1975; 10: 385-393.
- 4.- Sonnenberg A, Chicharro ML. Ulcus péptico en Estados Unidos. Rev Esp Enf Digest 1991; 79 (5): 341-349.
- 5.- Kurata JH. Ulcer disease: epidemiology. Curr Opinion Gastroenterol 1988; 3: 944-951.
- 6.- Kurata JH, Haile BM, Elashoff JD. Sex differences in peptic ulcer disease. Gastroenterology 1985; 88: 96-100.
- 7.- Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol 1984; 13: 289-307.

- 8.- Soll AH. Duodenal ulcer and drug therapy. En Sleisenger MH, Fordtran JS edit. Gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management 4ª edición Filadelfia Saunders 1989; 814-879.
- 9.- Tovey FI. Peptic ulcer in India and Bangladesh. Gut 1979; 20: 329-347.
- 10.- Langman MJS. Epidemiology. En Carter DC ed. Peptic ulcer Edinburgo, Churchill Livingstone 1983; 1-13.
- 11.- Kurata JH, Haile BM. Racial difference in peptic ulcer disease : fact o myth. Gastroenterology 1982; 83: 166-168.
- 12.- Harnsberger JK. Peptic ulcer disease in infants and children. Postgraduate Medicine 1988; 83: 60-70.
- 13.- Venables CW. El tratamiento de la úlcera péptica: una perspectiva desde la economía. Rev Clin Española 1987; 181: 461-468.
- 14.- Sainz Samitier R, Lanas Arbeloa A. Heterogeneidad de la úlcera péptica: aspectos genéticos. An Med Inter 1986; 3: 186-189.

- 15.- Rotter J, Rimoin J. Peptic ulcer disease. A heterogeneous group of disorders?. *Gastroenterology* 1977; 73:604-607.
- 16.- Rotter J, Grossman M. Genetic aspects of ulcer disease in advance ulcer disease. Proceedings of a symposium of the pathogenesis and therapy of ulcer disease. Editor Holtermüller K-H, Malagelada JR. *Excerpta Médica* 1980; 7-26.
- 17.- Kubickova A, Valesy K. The value of investigation of the incidence of peptic ulcer in families of patients with duodenal ulcer. *J Med Genet* 1972; 9:38-42.
- 18.- Marshall A, Hutchinson E, Honisset J. Heredity in common diseases, a retrospective survey of twins in a hospital population. *Br Med J* 1962; 1:1-5.
- 19.- Mc Connell R. Associations and linkage in humans genetics. *Am J Med* 1963; 34:693-701.
- 20.- Hetzel D, Gabb B, Bennet G et al. Is the and HLA antigen association with duodenal ulcer?. *Digestion* 1982; 25: 253-257.
- 21.- Samloff I. Slow moving protease and the seven pepsinogens: electrophoretic demonstration of the existence of eight proteolytic fractions in human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1979; 57: 659-669.

- 22.- Rotter J, Sones J, Samloff I et al. Duodenal ulcer disease associated with elevated serum pepsinogen I. An inherited autosomal dominant disorder. N Eng J Med 1979; 300: 63-66.
- 23.- Rotter J, Rubin R, Meyer J et al. Rapid gastric emptying an inherited pathophysiologic defect in duodenal ulcer?. Gastroenterology 1977; 73: 1000-1004.
- 24.- Clam J, Taylor I, Dockray G et al. Subgroup of duodenal ulcer patients with familial G-cell hyperfunction and hyperpepsinogenemic I. Gut 1979; 20 A 934.
- 25.- Rimoin D, Schimke R. Multiple endocrine adenomatosis. In genetic disorders of the endocrine gland. Edited by Mosby Co. S. Louis 1971: 200-210.
- 26.- Neuhauser G, Daly RF, Magnelli NC et al. Essential tremor, nystagmus and duodenal ulceration: a newly dominantly inherited condition. Clin Genet 1976; 9: 81-91.
- 27.- Lanas Arbeloa A, Sainz Samitier R. Tabaco y úlcera péptica. Gastroenterología y Hepatología 1985; 8: 530-537.
- 28.- Gomez J, Artes M, Segú JL et al. Metaanálisis de la prevalencia de úlcera péptica en relación al consumo de tabaco. Med Clin 1989; 93: 289-291.

- 29.- Barnett C. Tobacco smoking as a factor in the production of peptic ulcer and gastric neurosis. Boston Med Surg J 1927; 197: 457-459.
- 30.- Trowell O. The relation of tabacco smoking to the incidence of cronical duodenal ulcer. Lancet 1934; 1: 808-809.
- 31.- Doll R, Jones F, Pygott F. Effect of smoking on the production and maintenance of gastric and duodenal ulcers. Lancet 1958; 1: 657-662.
- 32.- Jorgensen T, Gyntelberg F. Ocurrance of peptic ulcer disease in Copenhagen males age 40-59. Dan Med Bull 1976; 23: 23-28.
- 33.- Friedman G, Siegel A, Seltzer C. Cigarette, alcohol, coffee and peptic ulcer. N Eng J Med. 1974; 290: 469-473.
- 34.- Edwards F, McKeown T, Withfield A. Association between smoking and disease in men over sixty. Lancet 1959; 1: 196-201.
- 35.- Jedrychowski W, Popiela T. Association between the ocurrence of peptic ulcers and tobacco smoking. Public Health (London) 1974; 88: 195-200.
- 36.- Kurata J, Haile J, Elassooff J. Sex differences in peptic

ulcer disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 1147-1451.

- 37.- Peterson W, Sturdevan R, Franke H et al. Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N Eng J Med* 1977; 297: 341-345.
- 38.- Korman M, Shaw R, Hansky J et al. Influence of smoking on healing rate of duodenal ulcer in response to cimetidine or high-dose antacid. *Gastroenterology* 1981; 80: 1451-1453.
- 39.- Sonnenberg A, Müller-Lissner S, Vogel E et al. Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology* 1981; 81: 1061-1067.
- 40.- Heuman R, Larsson J, Norby S. Perforated duodenal ulcer, long term results following simple closure. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 77-81.
- 41.- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations of british doctors . *British Med Journal* 1976; 2: 1525-1536.
- 42.- Massarrat S, Enschai F, Pittner PM. Increased gastric secretory capacity in smokers without gastrointestinal lesion. *Gut* 1986; 27: 433-439.

- 43.- Wilkinson A, Johnston D. Inhibitory effect of cigarette smoking on gastric secretion stimulated by pentagastrin in man. *Lancet* 1971; 2: 628-632.
- 44.- Boyd E, Wilson J, Wormsley K. Smoking impairs therapeutic gastric inhibition. *Lancet* 1983; 1: 95-97.
- 45.- Walker V, Taylor W. Cigarette smoking, chronic peptic ulceration and pepsinogen I secretion. *Gut* 1979; 20: 971-976.
- 46.- Murthy S, Dinoso V, Clearfied H. Serial changes in the duodenal bulb during smoking. *Gastroenterology* 1978; 75: 1-4.
- 47.- Solomon T, Solomon N, Shanbour L et al. Direct and indirect effects of nicotine on rabbit pancreatic secretion. *Gastroenterology* 1974; 67: 276-283.
- 48.- Muller-Lissner SA. Bile reflux is increased in cigarette smoker. *Gastroenterology* 1986; 90: 1205-1209.
- 49.- Quimby GF, Bonnace CA, Burstein SH et al. Active smoking depresses prostaglandin synthesis in human gastric mucosa. *Ann Int Med* 1986; 104: 616-619.
- 50.- Mc Cready DR, Clark L, Cohen MM. Cigarette smoking reduces human gastric luminal prostaglandin E2. *Gut* 1985; 26:

1192-1196.

- 51.- Cohen S, Booth GH Jr. Gastric acid secretion and lower esophageal sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *N Eng Med* 1975; 293: 897-899.
- 52.- Davenport HW. Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 126: 485-488.
- 53.- Singer MV, Leffmann C. Alcohol and gastric acid secretion in humans: a short review. *Scan J Gastroenterol* 1988; 23 (Sup 146): 11-21.
- 54.- Robert A, Nezamis JE, Lancaster C et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HC, Na OH, hypertonic Na Cl and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77: 433-443.
- 55.- Cohen MM, Bowdler R, Gervais P et al. Sucralfate protection of human gastric mucosa against acute ethanol injury. *Gastroenterology* 1989; 96: 292-298.
- 56.- Hillman K. Acute stress ulceration. *Anaesth Intens Care* 1985; 13: 230-240.
- 57.- Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. Prophylactic therapy

for stress ulcer bleeding: A reappraisal. *Annals of Int Med* 1987; 106: 562-567.

58.- Mirsky IA. Physiologic, phycologic and social determinants in the etiology of duodenal ulcer. *Am J Dig Dis* 1958; 3: 285-314.

59.- Alp MH, Court JH, Grant AK. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. *Gut* 1970; 11: 773-777.

60.- Mahl GF. Anxiety, HCl secretion and peptic ulcer etiology. *Psychosom Med* 1950; 12: 158-169.

61.- Thompson DG, Richelson E, Malagelada JR. Perturbation of upper gastrointestinal function by cold stress. *Gut* 1983; 24:277-283.

62.- Feldman EJ. Elashoff JD, Samloff IM et al. Psychologic stress and duodenal ulcer. *N Eng J Med* 1980; 302: 1026.

63.- Semble EL, Wu WC. Antiinflammatory drugs and gastric mucosal damage. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1987; 16: 271-286.

64.- Mc Carthy DM. NSAID induced gastrointestinal damage. A

critical review of prophylaxis and therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: S13-S20.

- 65.- Konturek SJ, Piastucki I, Brzozowski T et al. Role of prostaglandins in the formation of aspirin induced gastric ulcers. *Gastroenterology* 1981; 80: 4-9.
- 66.- Miller T. Protective effects of protaglandins against gastric mucosal damage: Current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 1983; 245: 601-623.
- 67.- Carson JL, Strom BL, Morse ML et al. The relative gastrointestinal toxicity of the nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1054-1059.
- 68.- Mc Carthy DM. Nonsteroidal antiinflammatory drug induced ulcers: Management by traditional therapies. *Gastroenterology* 1989; 96: 662-674.
- 69.- Langman MJ. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 640-646.
- 70.- Griffin MR, Ry WA, Schaffner W. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Int Med* 1988; 109: 359-363.

- 71.- Levy M, Miller DR, Kaufman DW et al. Major upper gastrointestinal tract bleeding: relation to the use of aspirin and other nonnarcotic analgesics. Arch Int Med 1988; 148: 281-285.
- 72.- Armstrong CP, Blower AL. Nonsteroidal antinflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. Gut 1987; 28: 527-532.
- 73.- Lagman MJ. Drug induced mucosal damage. In Rees WDW ed. Advances in peptic ulcer pathogenesis. Lancaster, PA: MTP Press 1988: 81.
- 74.- Laine L, Marin Sorensen M, Weinstein WM. Is campylobacter pylori prevalence lower in gastric ulcer because of nonsteroidal antiinflammatory drug use?. A prospective evaluation. Gastroenterology 1989; 96: Suppl A282.
- 75.- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, differences and similarities. N Eng J Med 1991; 324: 1716-1725.
- 76.- Spiro H. Is the steroid ulcer a myth? N Eng J Med 1983; 309: 45-47.
- 77.- Conn HO, Blitzler BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid

therapy and peptic ulcer. N Eng J Med 1976; 294: 473-479.

- 78.- Messer J, Reitman D, Sacko HS et al. Association of adrenocorticoids therapy and peptic ulcer disease. N Eng J Med 1983; 309: 21-24.
- 79.- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Annals of Internal Medicine 1991; 114: 735-740.
- 80- Domschke W, Domschke S, Huber W et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid actions on gastric secretion in man. Acta Hepato-Gastroenterol 1977; 23: 34-37.
- 81.- Robert A, Nezamis JE. Effect of prednisolone on gastric mucus content and on ulcer formation. Pro Soc Exp Bio Med 1963; 114: 545-550.
- 82.- Loeb TN, Sternschein MJ. Suppression of thymidine incorporation into the gastric mucosa of cortisone treated rats: possible relation to glucocorticoid-induced gastric ulceration. Endocrinology 1973; 92: 1322-1327.
- 83.- Max M, Menguy R. Influence of adrenocorticotropin, cortisone, aspirin and phenylbutazone on the rate of exfoliation and the rate of renewal of gastric mucosal cells. Gastroenterology

1970; 58: 329-336.

- 84.- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273-1275.
- 85.- Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. Int J Syst Bact 1989; 39: 397-405.
- 86.- Baskerville A, Newell DG. Naturally occurring chronic gastritis and *C. pylori* infection in the rhesus monkey: a potential model for gastritis in man. Gut 1988; 19: 465-472.
- 87.- Fox JG, Correa P, Taylor NS et al. *Helicobacter mustelae* associated gastritis in ferrets: an animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. Gastroenterology 1990; 99: 352-361.
- 88.- Lee A, Hazell SL, O'Rourke J et al. Isolation of a shaped bacterium from the cat stomach. Infect Immun 1988; 56: 2843-2850.
- 89.- Dye KR, Marshall BJ, Frierson HF Jr et al. Ultrastructure of

another spiral organism associated with human gastritis. Dig Dis Sci 1989; 34: 1787-1791.

- 90.- Graham DY. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989; 96: 615-625.
- 91.- Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR et al. Evaluation of cultural techniques for isolating Campylobacter pyloridis from endoscopic biopsies of gastric mucosa. J Clin Pathol 1985; 38: 1127-1131.
- 92.- Mc Nulty CAM, Dent JC, Uff JS et al. Detection of Campylobacter pylory by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. Gut 1989; 30: 1058-1062.
- 93.- Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test. Lancet 1987; 1: 1174-1177.
- 94.- Newell DG, Rathbone BJ. The serodiagnosis of Campylobacter pylori infection. Serodiag Immunother Infect Dis 1989; 3:1-6.
- 95.- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Eng J Med 1989; 321: 1562-1566.

- 96.- Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870-1873.
- 97.- Tytgat GNJ, Axon ATR, Dixon MF et al. *Helicobacter pylori*: causal agent in peptic ulcer disease?. World Congress of Gastroenterology Working Party Report 1990; 36-45.
- 98.- Drumm B, Perez Perez GI, Blaser MJ et al. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Eng J Med* 1990; 322: 359-363.
- 99.- Lambert JR, Lin SK, Nicholson L et al. High prevalence of *H. pylori* antibodies in institutionalized adults. *Gastroenterology* 1990; 98 Supp A74.
- 100.- Chen XG, Correa P, Offerhaus J et al. Ultrastructure of the gastric mucosa harboring *Campylobacter* like organisms. *Am J Clin Pathol* 1989; 42: 575-582.
- 101.- Ormand JE, Tallery NJ, Shorter RG et al. *Campylobacter pylori* prevalence in specific forms of gastritis: further evidence supporting a pathogenic role for *C. pylori* in chronic antral gastritis. *Gastroenterology* 1989; 96 Supp A 378.

- 102.- Marshall BJ, Armstrong JA, Mc Gechie et al. Attempt to full fill Koch's postulates for pyloric campylobacter. Med J Aust 1985; 142: 436-439.
- 103.- Smith JTL, Pounder RE, Nwokilo CU et al. Inappropriate hypergastrinaemia in asymptomatic healthy subjects infected with Helicobacter pylori. Gut 1990; 31: 552-525.
- 104.- Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. N Eng J Med 1991; 324: 1043-1048.
- 105.- Wolfe MM, Soll AH, The physiology of gastric acid secretion. N Eng J Med 1988, 319; 1707-1715.
- 106.- Leth R, Elander B, Haglund V et al. Histamine H₂-receptor of human and rabbit parietal cells. Am J Physiol 1987; 253: G497-G501.
- 107.- Feldman M. Inhibition of gastric acid secretion by selective and nonselective anticholinergics. Gastroenterology 1984; 86: 361-366.
- 108.- Soll AH, Amirian DA, Thomas LP et al. Gastrin receptors on isolated canine parietal cells. J Clin Invest 1984; 73: 1434-1447.

- 109.- Goyal RK. Muscarinic receptor subtypes. N Eng J Med 1989; 321: 1022-1029.
- 110.- Bertaccini G, Coruzzi G. Regulation of receptors on parietal cells on acid secretion. Scand J Gastroenterol 1988; 3 (suppl 146): 22-23.
- 111.- Chew CS, Brown MR. Release of intracellular Ca^{2+} and elevation of inositol triphosphate by secretagogues in parietal and chief cells isolated from rabbit gastric mucosa. Biochim Biophys Acta 1986; 888: 116-125.
- 112.- Paradiso AM, Tsien RY, Machen TE. Digital image processing of intracellular pH in gastric oxyntic and chief cells. Nature 1987; 325: 447-450.
- 113.- Moss J, Burns DL, Hsia JA et al. NIH conference: cyclic nucleotides: mediators of bacterial toxin action in disease. Ann Intern Med 1984; 101: 653-666.
- 114.- Spiegel AM, Gierchik P, Levine MA et al. Clinical implications of guanine nucleotide binding proteins as receptor-effector couplers. N Eng J Med 1985; 312: 26-33.
- 115.- Chen MC, Amirian DA, Toomey M et al. Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by the inhibitory

guanosine triphosphate binding protein of adenylate cyclase.
Gastroenterology 1988, 94: 1121-1129.

116.- Valenzuela M. Mecanismos celulares de la secreción gástrica.
Rev Esp Enf Digest 1190; 77: 279-286.

117.- Spenny JG. Biochemical mechanisms of acid secretion by
gastric parietal cells. J Clin Gastroenterol 1983; 5: 7-15.

118.- Daugherty DF, Lucey MR, Yamada T. Gastric secretion In
Yamada T edit. Textbook of Gastroenterology. JB Lippincott
1991: 233-264.

119.- Peters MN, Richardson CT. Stressful life events, acid
hypersecretion and ulcer disease. Gastroenterology 1983; 84:
114-119.

120.- Feldman M, Richardson CT, Walsh JH. Sex differences in
gastrin release and parietal cell sensitivity in healthy
humans beings. J Clin Invest 1983; 71: 715-720.

121.- Moore JG, Wolfe M. The relation of plasma gastrin to the
circadian rhythm of gastric acid secretion in man. Digestion
1973; 9: 97-105.

122.- Richardson CT, Walsh JH, Cooper KA et al. Studies on the

role of cephalic-vagal stimulation in the acid secretory response to eating in normal human subjects. J Clin Invest 1977; 60: 435-441.

- 123.- Feldman M, Richardson CT. Role of thought sight, smell and taste of food in the cephalic phase of gastric acid secretion in humans. Gastroenterology 1986; 90: 428-433.
- 124.- Feldman M, Richardson CT. Partial sham feeding releases gastrin in normal human subject. Scand J Gastroenterol 1981; 16: 13-16.
- 125.- Wolfe MM, Jain DK, Reel GM et al. Effects of carbachol on gastrin and somatostatine release in rat antral tissue culture. Gastroenterology 1984; 87: 86-93.
- 126.- Sugano K, Park J, Soll AH et al. Stimulation of gastrin release by bombesin and canine gastrin releasing peptides: studies with isolated canin G cells in primary culture. J Clin Invest 1987; 79: 935-942.
- 127.- Grotzinger V, Bergegardh S, Olbe L. Effect of atropin and proximal gastric vagotomy on the acid response to fundic distensión in man. Gut 1977; 18: 303-310.
- 128.- Lichtenberg LM. Importance of food in the regulation of

gastrin release and formation. Am J Physiol 1982; 243: G 429-G441.

129.- Feldman EJ, Grossman MI. Liver extract and its free aminoacids equally stimulate gastric acid secretion. Am J Physiol 1980; 329: G493-G496.

130.- Saffouri B, Du Val JW, Makhlouf GM. Stimulation of gastrin secretion in vitro by intraluminal chemicals: regulation by intramural cholinergic and noncholinergic neurons. Gastroenterology 1984; 87: 557-561.

131.- Lamers CB, Walsh JH, Jansen JB et al. Evidence that gastrin 34 is preferentially released from the human duodenum. Gastroenterology 1982; 83: 233-239.

132.- Vagne M, Mutt V. Entero-oxyntin: a stimulant of gastric acid secretion extracted from porcine intestine. Scand J Gastroenterol 1980; 15: 17-22.

133.- Isenberg JI, Maxwell V. Intravenous infusion of aminoacids stimulates gastric acid secretion in man. N Eng J Med 1978; 298: 27-29.

134.- McGuigan JE. Gastrin. Vitam Horm 1974; 32: 47-88.

- 135.- Saffouri B, Weir G, Bitar K. Stimulation of gastrin secretion from the perfused rat stomach by somatostatin antiserum. *Life Sci* 1979; 25: 1749-1753.
- 136.- Park J, Chiba T, Yamada T. Mechanism for direct inhibition of canine gastric parietal cells by somatostatin. *J Biol Chem* 1987; 262: 14190-14196.
- 137.- Kosaka T, Lin RKS. Demonstration of the humoral agent in fat inhibition of gastric secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930; 27: 890-891.
- 138.- Wolfe MM, Reel GM. Inhibition of gastrin release by gastric inhibitory peptide mediated by somatostatin. *Am J Physiol* 1986; 250: G331-G335.
- 139.- Sainz R, Lanas A. Mecanismos duodenales inhibidores de la secreción ácida. Administración exógena de hormonas grasas y sustancias hiperosmolares. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1986; 67: 391-395.
- 140.- Feldman M, Richardson CT. Total 24 hour gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer: comparison with normal subjects and effects of cimetidina and parietal cell vagotomy. *Gastroenterology* 1986; 90: 540-544.

- 141.- Blair AJ, Feldman M, Barnett C et al. Detailed comparison of basal and food stimulated gastrin acid secretion rates and serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and normal subject. J Clin Invest 1987; 79: 582-587.
- 142.- Card WJ, Marks JN. The relationship between the acid output of the stomach following maximal histamine stimulation and the parietal cell mass. Clin Sci 1960; 19: 147-163.
- 143.- Dragsted LR. Gastric and duodenal ulcer. Br Med J 1958; 1: 1234-1236.
- 144.- Isenberg JI. Vagal tone in duodenal ulcer and sham feeding as a test for completeness of vagotomy: Another point of view. Gastroenterology 1980; 79: 925-953.
- 145.- Feldman M, Richardson CT, Fordtran JS. Effect of sham feeding on gastric acid secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients. Evidence of increased basal vagal tone in some ulcer patients. Gastroenterology 1980; 79: 796-800.
- 146.- Bugat R, Walsh JH, Ippoli A et al. Detection of a circulating gastric secretagogue in plasma extracts from normogastrinemic patients with acid hypersecretion. Gastroenterology 1976; 71:114-116.

- 147.- Sainz R, Lanas A, Ortego J et al. Hipersecretion gastrica y ulcus duodenal: sospecha por bioensayo de la existencia de un secretagogo no gastrínico. Rev Esp Ap Dig 1985; 67:391-395.
- 148.- Kirpatrick P, Hirchowith B. Duodenal ulcer with unexplained marked basal gastric acid hypersecretion. Gastroenterology 1980; 79: 4-10.
- 149.- Peden N, Callachan H, Sepherd D et al. Gastric mucosal histamine methyltransferase in patients with duodenal ulcer. Gut 1982; 23:58-60.
- 150.- Konturek K, Kwiecien N, Obtulowicz et al. Cephalic phase of gastric secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients. Role of vagal innervation. Gut 1979; 20: 875-881.
- 151.- Schoon IM, Bergegardh S, Grötzinger V et al. Evidence for a defective inhibition of pentagastrin stimulated gastric acid secretion by antral distension in the duodenal ulcer patients. Gastroenterology 1978; 75: 363-367.
- 152.- Fordtran JS, Walsh JH. Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. J Clin Invest 1973; 52: 645-657.

- 153.- Malagelada JR, Lomstreth GF, Geering TB et al. Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1977; 73:989-992.
- 154.- Harty RF, Maico DG, McGuigan JE. Antral release of gastrin and somatostatin in duodenal ulcer and control subjects. *Gut* 1986; 27: 652-658.
- 155.- Konturek S, Kwiecien N, Obtulowicz W et al. Cephalic phase of gastric secretion in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1978; 19: 321-326.
- 156.- Walsh JH, Richardson CT, Fordtran JS. pH dependence of acid secretion and gastrin release in normal and ulcer patients *J Clin Invest* 1975; 55: 462-468.
- 157.- Fahrenkrug J, Schaffolitzky de Murkadell OB, Rune SJ. pH threshold for release of secretin in normal subjects and in patients with duodenal ulcer and patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 177-186.
- 158.- Knight NF, Marr AP, Moody AJ et al. Significantly higher plasma gut glucagon and GIP concentration in duodenal ulcer patients after feeding may cause hypoglycemia. *J Physiol* 1981; 316: 548-555.

- 159.- Allen A, Hutton DA, Leonard AJ et al. The role of mucus in the protection of the gastroduodenal mucosa. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 71-77.
- 160.- Allen A, Pearson JP, Blackburn A et al. Pepsins and the mucus barrier in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1988; 23 (sup 146): 50-57.
- 161.- Isenberg JI, Hogan DL, Thomas FJ. Duodenal mucosal bicarbonate secretion in humans: a brief review. Scand J Gastroenterol 1986; (21 supp 125): 106-109.
- 162.- Isenberg JI, Selling JA, Hogan DL et al. Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. N Eng J Med 1987; 316: 374-379.
- 163.- Pique JM, Leung FW, Tan HW et al. Gastric mucosal blood flow response to stimulation and inhibition of gastric secretion. Gastroenterology 1988; 95: 642-650.
- 164.- Ritchie W. Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid and ischemia. Gastroenterology 1975; 68: 699-707.
- 165.- Lacy ER. Gastric mucosal defense after superficial injury. Clin Invest Med 1987; 10: 189-200.

- 166.- Robert A: Prostaglandins: their effect on the digestive system. Viewpoints on digestive diseases 1979; 11: 1-4.
- 167.- Ahlquist DA, Dozois RR, Zinsmeister AR et al. Duodenal prostaglandin synthesis and acid load in health and in duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1983; 85: 522-528.
- 168.- Howlet PJ, Sheiner HJ, Barber DC et al. Gastric emptying of liquids in normal subjects patients with healed duodenal ulcer before and after vagotomy. Gut 1976; 17: 542-550.
- 169.- Lam SK, Isenberg JI, Grossman MI et al. Rapid gastric emptying in duodenal ulcer patients Dig Dis Sci 1982; 27: 598-602.
- 170.- Dayal Y, DeLellis RA. El tubo digestivo. En Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patología estructural y funcional. Interamericana 1990: 873-958.
- 171.- Horrocks JC, de Dombal FT. Clinical presentations of patients with dyspepsia. Gut 1978; 19: 19-26.

- 172.- Earlam R. A computerized questionnaire analysis of duodenal ulcer symptoms. *Gastroenterology* 1976; 71: 314-317.
- 173.- Harrison A, Hagie L, Schapira M et al. Gastroduodenal acidification failed to induce pain consistently in patients with active symptomatic duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1979; 76:1152.
- 174.- Ruffin JM, Baylin GJ, Legerton CW. Mechanism of pain in peptic ulcer. *Gastroenterology* 1953; 23: 252-269.
- 175.- Sturdevant RAL, Isenberg JI, Secrist D et al. Antacid and placebo produced similar pain relief in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1977; 72: 1-5.
- 176.- Peterson WL. Current views on symptomatology of ulcer disease. In Holtermüller K-H, Malagelada JR eds. *Advances in ulcer diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica 1980; 273-281.
- 177.- Edmonson JM. History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 1991; 37: S27-S26.
- 178.- Cotton PB, Shorvon PJ. Analysis of endoscopy and radiology in the diagnosis, follow up and treatment of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 383-403.

- 179.- Hirschowitz BI. Natural history of duodenal ulcer. Gastroenterology 1983; 85: 967-970.
- 180.- Fry J. Peptic ulcer: a profile. Brit Med J 1964; 2: 809-812.
- 181.- Sainz Samitier R, Gomollon García F. Tratamiento de la úlcera péptica. Gastroenterología y Hepatología 1991; 14: 323-330.
- 183.- McCarthy DM. Sucralfate. N Eng Med 1991; 325: 1017-1025.
- 184.- Withers DJ, Woolf AS, Kingswood JC et al. Encephalopathy in patients taking aluminum containing agents, including sucralfate. Lancet 1989; 2(16): 674.
- 185.- Lam SK, Hui WM, Lan WY. Sucralfate overcomes adverse effect of cigarette smoking on duodenal ulcer healing and prolongs subsequent remission. Gastroenterology 1987; 92: 1193-1201.
- 186.- Bolin TD. Sucralfate maintenance in duodenal ulcer disease. Am J Med 1989; 86 (suppl GA): 148-151.
- 187.- Euler AR, Tytgat G, Berenguer J et al. Failure of a citoprotective dose of arbaprostil to heal acute duodenal ulcers. Gastroenterology 1987; 92: 604-607.

- 188.- Mahachai V, Walker K, Sevelius H et al. Antisecretory and serum gastrin lowering effect of enprostil in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1985; 89: 555-561.
- 189.- Goa KL, Monk JP. Enprostil A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease. *Drug* 1987; 34: 539-559.
- 190.- Pfeiffer CJ, Bulbena O, Esplugues JV et al. Antiulcer, antisecretory and membrane stabilizing actions of zinc acexamate on gastric mucosal resistance factor. *Europ J Pharmacol* 1985; 109: 145-151.
- 191.- Esplugues JV, Bulbena D, Escolar G, et al. Effects of zinc acexamate on gastric mucosal resistance factor. *Europ J Pharmacol* 1985; 109: 145-151.
- 192.- Navarro S, Piqué JM, García AM et al. E-acetamido caproato de cinc frente a cimetidina en el tratamiento de la úlcera péptica. *Med Clin* 1985; 85: 831-834.
- 193.- Burns R, Thomas D, Barrow VJ. Reversible encephalopathy possibly associated with bismuth subgallate ingestion. *Br Med J* 1974; 1: 220-223.

- 194.- Mones J. El bismuto en el tratamiento de la úlcera péptica. *Gastroenterologia y Hepatología* 1991; 14: 457-459.
- 195.- Tytgat GNJ. Colloidal bismuth subcitrate in peptic ulcer. A review. *Digestion* 1987; 37: 31-41.
- 196.- Lam SK, Lee NW, Koo J et al. Randomized crossover trial of tripotassium dicitrato bismuthate versus high dose cimetidine for duodenal ulcers resistant to standard dose of cimetidine. *Gut* 1984; 25: 703-706.
- 197.- Carmine AA, Brogden RN. Pirenzepine a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1985; 30: 85-126.
- 198.- Lauritsen K, Bytzer P, Hansen J et al. Comparison of ranitidine and high dose antacid in the treatment of prepyloric or duodenal ulcer: a double blind controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 123-128.
- 199.- Weberg R, Aubert E, Dahlberg O et al. Low dose antacids or cimetidine for duodenal ulcer?. *Gastroenterology* 1989; 95: 1465-1469.

- 200.- Szelenyi I, Postius S, Engler H. Evidence for a functional cytoprotective effect produced by antacids in the rat stomach. *European J of Pharmacol* 1983; 88: 403-406.
- 201.- Walt RP, Langman MJS. Antacids and ulcer healing. A review of the evidence. *Drugs* 1991, 42: 205-212.
- 202.- Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Pace F et al. Long term low dose antacid versus cimetidine therapy in the treatment of duodenal ulcer recurrence. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 1144-1146.
- 203.- Black JW, Duncan WAM, Durant GJ et al. Definition of antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature* 1972; 236: 385-390.
- 204.- Feldman M, Burton ME. Histamine-2 receptor antagonism. Standard therapy for acid petic diseases. *N Eng Med* 1990; 323: 1672-1680.
- 205.- Richardson CT. Effect of H₂ receptor antagonist on gastric acid secretion and serum gastrin concentration a review. *Gastroeneterology* 1978; 74: 366-370.

- 206.- Fullarton GM, McLauchlan G, MacDonald A et al. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H2 antagonism therapy. Gut 1988; 30: 449-454.
- 207.- Nelis GF, Van de Meene JG. Comparative effect of cimetidine and ranitidine on prolactin secretion. Postgrad Med J 1980; 56: 478-480.
- 208.- Knigge V, Dejgaard A, Wollesen F et al. The acute and long term effect of the H2 receptor antagonists cimetidine and ranitidine on the pituitary gonadal axis in men. Clin Endocrinol. 1983; 18: 307-313.
- 209.- Lewis JH. Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1987; 82: 987-1003.
- 210.- Kirch W, Halabi A, Linde M et al. Negative effects of famotidine on cardiac performance assessed by noninvasive hemodynamic measurements. Gastroenterology 1989; 96: 1388-1392.
- 211.- Powell JR, Donn KH. Histamine H2 antagonist drug interactions in perspective: mechanistic concepts and clinical implication. Am J Med 1984; 77 (Supp 5B): 57-84.

- 212.- Page MC, Lacey LA, Mill JG et al. Can higher doses of an H₂ receptor antagonist accelerate ulcer healing?. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 425-433.
- 213.- Delattre M, Moccia P, Prinzie A. Cimetidine 800 mg nocte in the treatment of acute duodenal ulceratio. *Curr Ther Res* 1985; 37: 677-684.
- 214.- Strum WB. Prevention of duodenal ulcer recurrence. *Annals of Int Med* 1986; 105: 757-761.
- 215.- Boyd EJS, Penston JG, Johnston DA et al. Does maintenance therapy keep duodenal ulcer healed?. *Lancet* 1988; 2: 1324-1327.
- 216.- Ganser AL, Forte JG. K⁺ stimulated ATP-ase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1973; 307: 169-180.
- 217.- Lindberg P, Brädström A, Wallmark B et al. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. *Med Res Rev* 1990; 10: 1-54.
- 218.- Brädström A, Lindberg P, Junggren U. Structure activity relationships of substituted benzimidazoles. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 (supp 108): 15-22.

- 219.- Sachs G, Wallmark B. The gastric H⁺ K⁺ ATP asa: the site of action of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (supp 166): 3-11.
- 220.- Wallmark B. Omeprazole: mode of action and effect on acid secretion in animal. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (supp 166): 12-18.
- 221.- Larsson H, Carlsson E, Jungren V et al. Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and cat. Gastroenterology 1983; 85: 900-907.
- 222.- Larsson H, Mattsson H, Sundel G et al. Animal pharmacodynamics of omeprazole. A survey of its pharmacological properties in vivo. Scand J Gastroenteol 1985; 20 (suppl 108):23-35.
- 223.- Carlson E, Larsson H, Mattsson H et al. Pharmacology and toxicology of omeprazole with special reference to the effects on the gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 1986; 21 (suppl 108): 31-38.
- 224.- Lind T, Cederberg C, Ekenved G et al. Effect of omeprazole, a gastric protom pump inhibitor, on pentagastrin stimulated acid secretion in man. Gut 1983; 24: 270-276.

- 225.- Sharma B K, Walt R P, Pounder R E et al. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. Gut 1984; 25:957-964.
- 226.- Muller P, Simon B, Dammann H G et al. Effect of simple daily dose of H₂- blockers on acid secretion in man. Schweiz Med Wochenschr 1984; 114: 667-671.
- 227.- Cederberg C, Bergstrand R. Continuous I.V. infusion of omeprazole effectively controls intragastric pH even during pentagastrin challenge. Gastroenterology 1990; 98: A29.
- 228.- Olbe L, Cederberg C, Lind T et al. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man. Scand J Gastroenterol. 1989; 24 (suppl 166): 27-32.
- 229.- Clissold S P, Campoli Richards DM. Omeprazole: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger Ellison syndrome. Drugs 1986; 32: 15-47.
- 230.- Helander HF, Ramsay CH, Regardh CG. Localization of omeprazole and metabolites in the mouse. Scan J Gastroenterol 1985; 20 (suppl 108): 95-104.

- 231.- Cederberg C, Anderson T, Skanberg I. Omeprazole: Pharmacokinetics and metabolism in man. Scand J Gastroenterol 1989; (Suppl 166): 33-40.
- 232.- Ekman L, Hansson E, Haun N et al. Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol 1985; 20 (suppl 108): 53-69.
- 233.- Carlsson E. A review of the effects of long term acid inhibition in animals. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl 166); 19-23.
- 234.- Havu N, Mattsson H, Ekman L et al. Enterochromaffin like cell carcinoids in the rat gastric mucosa following long term administration of ranitidine. Digestion 1990; 45: 189-195.
- 235.- Creutzfeld W, Lamberts R. Is hypergastrinaemia dangerous to man? Scand J Gastroenterol 1991; 26 (suppl 180): 179-191.
- 236.- Solcia E, Fiocca R, Villani L et al. Morphology and pathogenesis of endocrine hyperplasias, precarcinoid lesions and carcinoids arising in chronic atrophic gastritis. Scand J Gastroenterol 1991; 26 (suppl 180) : 146-159.

- 237.- Burlinson B, Morris SH, Gatehouse DG et al. Genotoxicity studies of gastric acid inhibiting drugs. Lancet 1990; 1:335.
- 238.- Wright NA, Goodland RA, Omeprazole and genotoxicity. Lancet 1990; 1:909-910.
- 239.- Diaz D, Fabre I, Daujat M et al. Omeprazole is an arylhydrocarbon-like inducer of human hepatic cytochrome p450. Gastroenterology 1990; 99:737-747.
- 240.- Parkinson A, Hurwitz A. Omeprazole and the induction of human cytochrome P-450: A response to concerns about potential adverse effects. Gastroenterology 1991; 100:1157-1161.
- 241.- Bianchi Porro G, Parente F. Omeprazole in the treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (supp 166): 48-53.
- 242.- Chelvan P, Goh KL, Leong YP et al. Omeprazole compared with ranitine once daily in the treatment of duodenal ulcer. J Gastroenterol Hepatol 1989; supp 2: 53-61.

- 243.- Mc Farland RJ, Bateson MC, Green JRB et al Omeprazole provides quicker symptom relief and duodenal ulcer healing than ranitidine. *Gastroenterology* 1990; 98:278-283.
- 244.- Hui WM, Lam SK, Lan WY et al. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing and subsequent relapse: A randomized double blind study with weekly endoscopic assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; Supp 2:35-43.
- 245.- Marks IN, Winter TA, Lucke W et al. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing. *S Afr Med J* 1988; 74:54-56.
- 246.- Classen M, Dammann HG, Domschke W, et al. Kurzzeit Therapie des ulcus duodeni mit omeprazol und ranitidin. *Dtsch Med Wochenschr* 1985, 110:210-215.
- 247.- Mulder CJJ, Tijtgat GNJ; Cluysenaer OJJ et al. Omeprazole (20 mg om) versus ranitidine (150 mg b d) in duodenal ulcer healing and pain relief. *Aliment Pharmacol Therap* 1989; 3:445-451.
- 248.- Barbara L, Blasi A, Chei R et al. Omeprazole vs ranitidine in the short term treatment of duodenal ulcer: an italian multicenter study. *Hepato-gastroenterol* 1987; 34:229-232.

- 249.- Bardham K D, Bianchi Porro G, Bose K et al. A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. J Clin Gastroenterol 1986; 8(4):408-413.
- 250.- Van Deventer GM, Cagliola A, Whipple J et al. Duodenal ulcer healing with omeprazole: a multicenter double blind ranitidine controlled study. Gastroenterology 1988; 94:A476.
- 251.- Lind T, Haglund U, Hernquist H et al. Omeprazole or ranitidine for two or four weeks in duodenal ulcer patients: effect on healing, symptoms and ulcer recurrence during intermittent short term treatment. Gut 1989;30:A1488.
- 252.- Cooperative Study Group. Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer: a multicenter trial. Gut 1990; 31:653-656.
- 253.- Gloria VI, Domingo EO, Makalinao AV et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in the management of patients with duodenal ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; 3:215-221.

- 254.- Lanza F, Simon TJ, Berlin RG et al. Is 20 mg the appropriate daily dosage of omeprazole for healing active duodenal ulcer in the U.S. target population. *Gastroenterology* 1991; 100:A-107.
- 255.- Sabbatini F Piai G, Mazzaca G. Italian multicentre studies with omeprazole in the treatment of peptic ulcer disease. *Ital J Gastroenterol* 1988; 20:20-22.
- 256.- Valenzuela JE, Berlin RG, Snape WJ et al. US experience with omeprazole in duodenal ulcer. Multicenter double blind comparative study with ranitidine. *Dig Dis Sci* 1991; 36:761-768.
- 257.- Kager L, Lindberg G, Nilsson LH et al. The effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing relief of symptoms and incidence of adverse events in the treatment of duodenal ulcer patients. *Hepato-Gastroenterol* 1991; 38:287-290.
- 258.- Archambault AP, Pare P, Bailey RJ et al. Omeprazole (20 mg daily) versus cimetidine (1200 mg daily) in duodenal ulcer healing and pain relief. *Gastroenterology* 1988; 94:1130-1134.

- 259.- Bigard MA, Isal JP, Galmiche JP et al. Efficacite comparee de l'omeprazole et de la cimetidine dans le traitement de l'ulcère duodénal en pousee evolutive. Essai therapeutique controle multicentrique francais. Gastroenterol Clin Biol 1987; 11:753-757.
- 260.- Crowe JP, Wilkinson SP, Bate CM et al. Symptom relief and duodenal ulcer healing with omeprazole or cimetidine. Aliment Pharmacol Therap. 1989; 3:83-91.
- 261.- Dahlgren S, Domellöf L, Hradsky M et al. The effect of omeprazole end cimetidine on duodenal ulcer healing and the relief of symptoms. Aliment Pharmacol Therap 1988; 2:483-492.
- 262.- Harvard Davis R, Stott NCH, Barber JH et al. Treatment of peptic ulcer in general practice and in hospital: a comparison of omeprazole and cimetidine. Brit J Clin Pract 1990; 44:13-16.
- 263.- Hetzel DJ, Korman MG, Hanskgy J et al. A double blind multicentre comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Aust WZ J Med 1986; 16 (supp 13) 595.

- 264.- Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P et al. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. N Eng J Med 1985; 312:958-961.
- 265.- Wilairatana S, Kurathong S, Atthapaialsarudee Ch et al. Omeprazole or cimetidine once daily for the treatment of duodenal ulcers? J Gastroenterol Hepatol 1989; Supp 2:45-52.
- 266.- Devis G and the belgian multicenter group. A controlled, double blind comparison between omeprazole and cimetidine in duodenal ulcer patients. A belgian multicenter trial. Joint Meeting of Gastroenterology Brussels. Feb 1987; A-VII.
- 267.- Gustavsson S, Nyren U, Adami H O et al. Omeprazole heals duodenal and prepyloric ulcers faster than cimetidine. A simple centre trial. Gastroenterology 1987; 92:1420.
- 268.- Maton PN. Omeprazole. N Eng J Med 1991; 324:965-975.
- 269.- Mulder CJJ, Schipper DL. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing. Analysis of comparative clinical trials. Scand J Gastroenteol 1990; 25 (supp 178): 62-66.

- 270.- Blum AL. Treatment of acid related disorders with gastric acid inhibitors: The state of the art. Digestion 1990; 47 (suppl 1):2-10.
- 271.- Bardham D. Omeprazole in the management of refractory duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl 166): 63-73.
- 272.-Lauritsen K, Andersen BN, Laursen LS et al. Omeprazole 20 mg three days a week and 10 mg daily in prevention of duodenal ulcer relapse. Gastroenterology 1991; 100:663-669.
- 273.- Bianchi Porro G, Bolling E, Barnare L et al. Maintenance treatment with omeprazole in the prevention of duodenal ulcer relapse: a double blind comparative trial. Gastroenterology 1990; 98:A21.
- 274.- Schepp W, Classen W. Omeprazole in the acute treatment of gastric ulcer. Scand J Gastroenterol 1984; 24 (suppl 166): 58-62.
- 275.- Walan A, Bader JP, Classen M et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. N Eng J Med 1989; 320:69-75.

- 276.- Lauritsen K. Omeprazole in the treatment of prepyloric ulcer: review of the results of the danish omeprazole study group. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl 166): 54-57.
- 277.- Dent J, Hetzel DJ, Mckinon MA et al. Evaluation of omeprazole in reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989; (suppl 166): 76-82.
- 278.- Zeitoun P. Comparison of omeprazole with ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl 166): 83-87.
- 279.- Dent J, Hetzel DJ, Reed WD et al. Healing of peptic esophagitis with omeprazole. Gastroenterology 1986; 90: 1392.
- 280.- Klinkenberg-Knol EC, Jansen JBMJ, Lamers CBHW et al. Use of omeprazole in the management of reflux oesophagitis resistant to H₂ receptor antagonist. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl 166): 88-93.
- 281.- Dent J. Australian clinical trials of omeprazole in the management of reflux oesophagitis. Digestion 1990; 47 (Supp 1): 69-71.

- 282.- Lundell L. Prevention of relapse of reflux oesophagitis after endoscopic healing: the efficacy and safety of omeprazole compared with ranitidine. *Digestion* 1990; 47 (supp 1): 72-75.
- 283.- Deviere J, Buset M, Dumonceau JM et al. Regression of Barrett's epithelium with omeprazole. *N Eng J Med* 1989; 320:1497-1498.
- 284.- Carr SJ, Wicks AC. Omeprazole and oesophageal structure. *Lancet* 1992; 1:316.
- 285.- McGuigan JE. Management of patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Prob Gen Surg* 1990; 7:533-549.
- 286.- Maton PN, Vinajek R, Frucht et al. Long term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger Ellison syndrome_ a prospective study. *Gastroenterology* 1989; 97:827-836.
- 287.- Maton PN, Lack EE, Collen MJ et al. The effect of Zollinger Ellison syndrome and omeprazole therapy on gastric oxyntic endocrine cells. *Gastroenterology* 1990; 99:943-950.

- 288.- Bianchi Porro G, Santalucia F, Petrillo M. Omeprazole vs sucralfate in the treatment of NSAID induced gastric and duodenal ulcer. Gut 1990; 31:A1175.
- 289.- Bigard MA, Isal JP. Complete prevention by omeprazole of aspirin induced gastric lesions in healthy subjects. Gut 1988; 29:A712.
- 290.- Daneshmend TK, Hawkey CJ, Lagman MJS et al. Abolition by omeprazole of aspirin induced gastric mucosal injury in man. Gut 1990; 31:514-517.
- 291.- Hillman K. Acute stress ulceration. Anaesth Intens Care 1985; 13: 230-240.
- 292.- Konturek SJ, Brzozowski T, Radecki T. Protective action of omeprazole a benzimidazole derivative, on gastric mucosal damage by aspirin and ethanol in rats. Digestion 1983; 27:159-164.
- 293.- Yamamoto O, Okada Y, Okabe S Effect of a proton pump inhibitor omeprazole, on gastric secretion and gastric and duodenal ulcers or erosion in rats. Dig Dis Sc 1984; 29:394-401.

- 294.- Silecchia G, Materia A, Spaziani E et al. Effect of omeprazole on gastric intraluminal prostaglandin E₂ release in the rat. *Gastroenterology* 1989; 96:A472.
- 295.- Romano M, Razandi M, Ivey KJ. Protection of gastric epithelial cell monolayers from a human cell line by omeprazole in vitro. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 513-521.
- 296.- Green FW, Kaplan MM, Curtis LE et al. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. *Gastroenterology* 1978; 74:38-43.
- 297.- Collier D St J, Crampton J, Everett W E. Acute haemorrhagic gastritis controlled by omeprazole. *Lancet*: 1:776.
- 298.- Hetzel DJ, Bonnin M. Long term management of hemorrhagic esophagitis with cimetidine and omeprazole. *Aust NZ J Med* 1986; 16:226-228.
- 299.- Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJS et al. Omeprazole vs placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomised double blind controlled trial in 1154 patients. *Gut* 1990; 31:A-1206.

- 300.- Brunner G, Chang J. Intravenous therapy with high doses of ranitidine and omeprazole in critically ill patients with bleeding peptic ulcerations of the upper intestinal tract: an open randomized controlled trial. *Digestion* 1990; 45: 217-225.
- 301.- Andersen J, Ström M, Naesdal J et al. Intravenous Omeprazole: effect of a loading dose on 24 h intragastric pH. *Aliment Pharmacol Therap* 1990; 4:65-72.
- 302.- Megraud F, Bochart S, Lamouliatte H. Proton pump inhibitors have an antimicrobial activity against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1991; 100:A123.
- 303.- Hui WM, Lam SK, Ho J et al. Effect of omeprazole on duodenal ulcer associated antral gastritis and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sc.* 1991; 36:577-582.
- 304.- Rauws EAJ, Langenberg W, Bosma A et al. Falta de erradicación de *Helicobacter pylori* tras la administración de omeprazol. *Lancet* 1991; 337:1093.
- 305.- Unge P, Olsson J, Gad A et al. Does omeprazole 40 mg om improve antimicrobial therapy directed towards gastric

campylobacter pylori in patients with antral gastritis?
Scand J Gastroenterol. 1989; 24 (suppl 166): 184.

306.- Sölvell L. The clinical safety of omeprazole. Digestion 1990;
47 (suppl 1): 59-63.

307.- Santucci L, Farroni F, Fiorucci S et al. Gynecomastia
during omeprazole therapy. N Eng J Med 1991; 324:635.

308.- Dutertre JP, Soutif D, Jonville AP et al. Sexual
disturbances during omeprazole therapy. Lancet 1991; 2:
1022.

309.- Marks DR, Joy JV, Bonheim NA. Hemolytic anemia associated
with the use of omeprazole. Am J Gastroenterol 1991;
86:217-218.

310.- Gonzales FJ. The molecular biology of cytochrome p450s.
Pharmacol Rev 1989; 40: 243-288.

311.- Anderson T, Bergstrand R, Cederber C et al. Omeprazole
treatment does not affect the metabolism of caffeine.
Gastroenterology 1991; 101:943-947.

- 312.- Sutfin T, Balmer K, Bostrom H et al. Stereoselective interactive of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 1989; 11:176-184.
- 313.- Soll AH Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N. Eng J Med* 1990; 322:909-916.
- 314.- Sharma MP, Choudhari G. Nocturnal pain and duodenal ulcer. *Br J Clin Pract* 1988; 42:198-199.
- 315.- Merki H, Witzel L, Harre K et al. Single dose treatment with H2 receptor antagonists: is bedtime administration too late? *Gut* 1987; 28:451-454.
- 316.- Jones DB, Howden CW, Burget DW et al. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optima dosing with antisecretory drugs. *Gut* 1987; 28:1120-1127.
- 317.- McIsaac RL, Dixon JS, Mills JG et al. Ranitidine in the treatment of duodenal ulcer disease: relationship between antisecretory effect and ulcer healing rate. *Aliment Pharmacol Therap* 1991; 5:227-234.

318.- Burget DW, Chiverton SG. Is there an optimal degree of acid supression for healing of duodenal ulcers? Gastroenterology 1990; 99:345-351.

APENDICE

Cicatrización de la úlcera duodenal y alivio de síntomas durante el tratamiento con omeprazol

Investigador principal:

Hospital y servicio:

Centro y n.º de paciente:

--	--	--	--	--	--

(= Paciente n.º)

Iniciales del paciente:

Fecha de la primera dosis de la medicación del estudio:

		19	

Fecha de la última dosis de la medicación del estudio:

		19	

Al firmar y fechar esta página del Formulario de registro de datos para el estudio del paciente arriba identificado, declaro que se obtuvo consentimiento informado del paciente y que la información contenida en ésta y en las páginas siguientes de este Formulario de registro de datos, se entregará al Monitor Local.

1. ha sido revisada por mí o por mi delegado,
2. es exacta, e
3. incluye los resultados de las pruebas y evaluaciones realizadas en las fechas especificadas.

.....
Firma del Investigador Principal

		19	

1	FORMULARIOS DE PRE-INGRESO INFORMACION SOBRE EL PACIENTE, TARJETAS-DIARIO Y SOBRE PARA GUARDAR LA TARJETA DE INCLUSION	Endoscopia Historia de la úlcera Información general e historial médico Lista de control	
2	DIA 1	Criterios de inclusión/exclusión Lista de control + tarjeta de inclusión	
3	DIA 15	Endoscopia Síntomas, efectos secundarios, tratamiento medicamentoso Lista de control	
4	DIA 29	Endoscopia Síntomas, efectos secundarios, tratamiento medicamentoso Lista de control	
5	FORMULARIO DE EXPLORACION FISICA FORMULARIO DE MEDICACION CONCOMITANTE FORMULARIO DE FINALIZACION DEL ESTUDIO		
6	FORMULARIO PARA EL INFORME DE LABORATORIO		
7	FORMULARIOS DE EFECTOS SECUNDARIOS	Formularios de efectos secundarios Formularios de seguimiento de efectos secundarios	
8	FORMULARIO DE RETIRADA		
9	FORMULARIOS EXTRAS PARA VISITAS NO PROGRAMADAS	Formulario de visita no programada Formulario extra para la endoscopia Formulario extra para los síntomas Formulario extra para la exploración física Formulario extra para el informe de laboratorio	

FORMULARIO DE ENDOSCOPIA AL PRE-INGRESO

1

Paciente n.º

Fecha de la endoscopia:

día mes 19 año

1. Esófago

Anormalidades encontradas:

No ☐ 0 Si ☐ 1

Anote detalles:

2. Estómago:

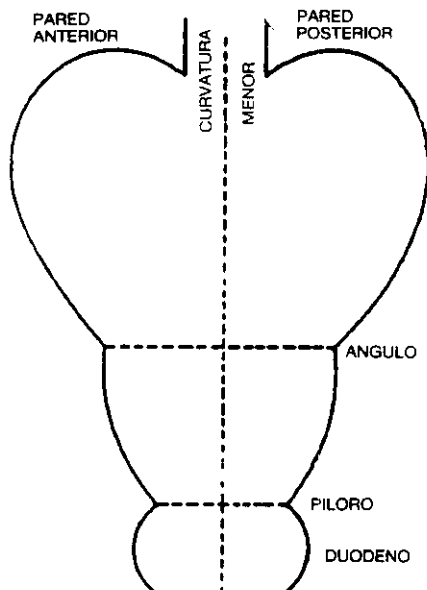
Anormalidades encontradas:

No ☐ 0 Si ☐ 1

Anote detalles:

3. Duodeno

Marque la(s) posición(es) de la(s) úlcera(s). En caso de haber más de una úlcera, señale la mayor con un círculo.



Criterio de inclusión: Por lo menos una úlcera duodenal activa con un eje mayor de al menos 5 mm. Anote localización(es) y tamaño(s):

Localización(es)	Tamaño aproximado	
	máximo	mínimo
1. <input type="text"/>	1. <input type="text"/> mm × <input type="text"/> mm	<input type="text"/> mm
2. <input type="text"/>	2. <input type="text"/> mm × <input type="text"/> mm	<input type="text"/> mm
3. <input type="text"/>	3. <input type="text"/> mm × <input type="text"/> mm	<input type="text"/> mm
4. <input type="text"/>	4. <input type="text"/> mm × <input type="text"/> mm	<input type="text"/> mm

Anormalidades encontradas en la mucosa duodenal: No ☐ 0 Si ☐ 1

Anote detalles:

4. Cualquier otra anomalía encontrada:

Firma del Endoscopista:

HISTORIA DE LA ÚLCERA AL PRE-INGRESO

 Paciente n.º

 1. Duración de la úlcera: semanas, meses o años

 2. Duración del actual episodio: días o meses

 3. Evaluación global de los síntomas de la úlcera del paciente durante el episodio actual:

Ausente	<input type="checkbox"/>	0
Leve	<input type="checkbox"/>	1
Moderado	<input type="checkbox"/>	2
Grave	<input type="checkbox"/>	3

4. Síntomas durante el episodio actual:

Síntomas					
Dolor epigástrico (diurno)	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	
Dolor epigástrico (nocturno)	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	
Pirosis	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	
Náusea	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	
Vómito	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1	N.B. Leve = Ocasional pero sin interferir con las actividades normales Moderado = Interferencia ocasional con las actividades normales Grave = Interferencia constante con las actividades normales		
Hematemesis	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1			
Melena	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1			
Otros síntomas de la úlcera	Ninguno <input type="checkbox"/> 0 Presentes <input type="checkbox"/> 1				
Especifique:					
.....	Leve	<input type="checkbox"/> 1	Moderado	<input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
.....	Leve	<input type="checkbox"/> 1	Moderado	<input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3

 5. Complicaciones previas de la úlcera péptica: No ☐ 0 Si ☐ 1

Especifique:	19	<input type="text"/>
Especifique:	19	<input type="text"/>

 6. Cirugía gástrica: No ☐ 0 Si ☐ 1

Especifique:	19	<input type="text"/>
Especifique:	19	<input type="text"/>

N.B. No se deben incluir pacientes que hayan sido sometidos a cirugía gástrica diferente a una sutura simple.

7. Otros comentarios:

INFORMACION GENERAL E HISTORIAL MEDICO AL PRE-INGRESO

Paciente n.º **1. Información General:**1. Edad: años

2. Sexo:

V ☐ 1M ☐ 2

3. El paciente tiene trabajo:

No ☐ 0Si ☐ 1**2. Historial médico general:**

Sistema	Nunca	En el pasado	En la actualidad	Diagnóstico
Nervioso central	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Endocrino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respiratorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gastrointestinal (excluir úlcera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Urogenital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alergia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otros (especifique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

3. Ha tomado el paciente algún medicamento para aliviar los síntomas de la úlcera durante el último mes:No ☐ 0 Si ☐ 1

Medicamento y dosis diaria	Desde			Hasta		
	día	mes	año	día	mes	año
1						
2						
3						
4						

Estos
no deben
continuarse
durante el
estudio

4. Otra medicación tomada durante el último mes:No ☐ 0 Si ☐ 1

(Cumplimente el formulario de Medicación concomitante (pág. 17, sección 5).)

INFORMACION GENERAL E HISTORIAL MEDICO AL PRE-INGRESO

(continuación)

Paciente n.º

--	--	--	--	--

5. Hábito de fumar y consumo de alcohol:

Tabaco:	No fumador	<input type="checkbox"/> 0
	Fumador ocasional (1 ó 2 veces a la semana)	<input type="checkbox"/> 1
	Fumador diario	<input type="checkbox"/> 2
	Fumador empedernido (Más de un paquete o su equivalente al día)	<input type="checkbox"/> 3
Utiliza tabaco masticable/esnifable (rapé)/Pastillas para dejar de fumar (Nicorette):	No	<input type="checkbox"/> 0
	Si	<input type="checkbox"/> 1
Consumo de alcohol:	Nunca	<input type="checkbox"/> 0
	Ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 1
	Semanalmente	<input type="checkbox"/> 2
	Diariamente	<input type="checkbox"/> 3

LISTA DE COMPROBACION AL FORMULARIO DE PRE-INGRESO

Paciente n.º

Si

1. ¿Se realizó la endoscopia?

☐

2. ¿Se hizo, o se hará, el historial médico? (historia general, historia de la úlcera y terapia medicamentosa durante el último mes) en el día 1:

☐

3. ¿Se realizó, o se realizará, un examen físico en el día 1?:

☐

Cumplimente el formulario de la exploración física (pág. 16, sección 5).

4. ¿Se realizaron análisis de laboratorio?:

☐

Cuando estén disponibles, incluya los resultados en el Formulario de Informe de laboratorio (pág. 19, section 6).

5. *Hasta ahora, el paciente parece cumplir los criterios de inclusión, se le da una nueva cita para dentro de 4 días:*

☐

Fecha de la cita:

19
día mes año

FORMULARIO DE INGRESO

CRITERIOS DE INCLUSION/EXCLUSION

Paciente n.º

--	--	--

Por favor, señale los recuadros relevantes:

No

Si

1. **Criterio de inclusión:** El paciente es elegible par entrar en el estudio si la respuesta es afirmativa.

Tiene por lo menos una úlcera duodenal activa con un eje mayor de por lo menos 5 mm, verificada mediante endoscopia en los cuatro últimos días previos al ingreso.

☐ 0☐ 1

2. **Criterios de exclusión:** El paciente es elegible para entrar si todas las respuestas son negativas.

1. Edad menor de 18 años o mayor de 80 años.

☐ 0☐ 1

2. Mujer embarazada, o que esté lactando o planificando un embarazo.

☐ 0☐ 1

3. Tratamiento a dosis terapéuticas con medicamentos anti-ulcerosos, incluyendo antagonistas de los receptores de histamina H_2 , anticolinérgicos u otros medicamentos antisecretores por más de 4 días durante los 14 días previos a la endoscopia (estos medicamentos no se pueden suministrar entre la endoscopia y el ingreso en el estudio).

☐ 0☐ 1

4. Estenosis pilórica que precise tratamiento quirúrgico.

☐ 0☐ 1

5. Úlcera gástrica o prepilórica concurrente.

☐ 0☐ 1

6. Historia de cirugía gástrica excepto para sutura simple.

☐ 0☐ 1

7. Enfermedad concurrente o tratamiento que complique la evaluación de la medicación, por ejemplo, enfermedad hepática o renal conocidas, enfermedad cardíaca o pulmonar graves, o enfermedad maligna sospechada o confirmada.

☐ 0☐ 1

8. Anormalidad clínicamente significativa en los análisis de laboratorio antes de la medicación, a menos que esté directamente relacionada con el diagnóstico primario.

☐ 0☐ 1

9. Tratamiento con cualquier medicamento en investigación (no aprobado) durante el último mes.

☐ 0☐ 1

10. Tratamiento con salicilatos u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos durante las cuatro semanas previas al ingreso.

☐ 0☐ 1

11. Alcoholismo crónico, abuso medicamentoso o cualquier otro estado asociado con un cumplimiento poco apropiado por parte del paciente, incluyendo pacientes de los que no se espera que colaboren.

☐ 0☐ 1

12. Pacientes que requieran intérprete.

☐ 0☐ 1

3. **Consentimiento informado:** El paciente es elegible para entrar si responde afirmativamente.

El paciente ha recibido información verbal y escrita acerca del estudio y ha dado su consentimiento para participar

☐ 0☐ 1

Fecha en la que se tomará la primera

dosis de la medicación del estudio = día 1:

		19	
día	mes		año

LISTA DE COMPROBACION: INICIO DEL TRATAMIENTO

Paciente n.º

--	--	--	--

Si

1. ¿Se le dió al paciente la medicación del estudio para las semanas 1 y 2?

☐

2. ¿Se le dieron al paciente las tarjetas-diario para las semanas 1 y 2?

☐
3. ¿Se ha citado al paciente para el día 15 (\pm 2 días), pidiéndole que traiga

toda la medicación sobrante y las tarjetas-diario, se le ha dicho que venga

en ayunas y sin tomar la medicación del estudio de ese día?:

☐

Fecha de la cita:

			19	
día	mes	año		

4. ¿Se envió la tarjeta de inclusión al Monitor Local al ingreso?

☐

Centro n.º

--	--

Ficha de Inclusión

Paciente n.º

--	--

Iniciales del paciente:

Incluido el

			19	
día	mes	año		

Firma:

DIA 15

FORMULARIO DE ENDOSCOPIA

Paciente n.º Fecha de la endoscopia: día mes 19 año**1. Esófago:**

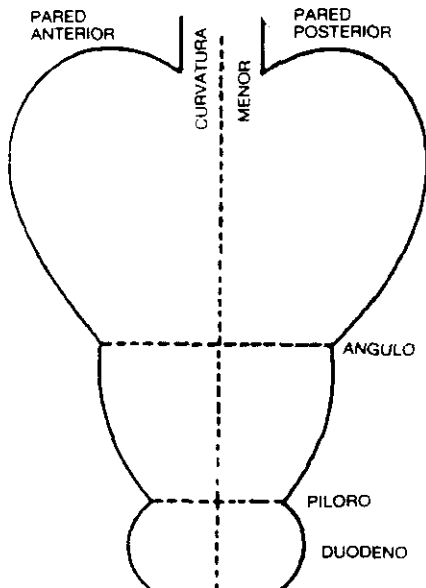
Anormalidades encontradas:

No ☐ 0 Si ☐ 1Anote detalles:
2. Estómago:

Anormalidades encontradas:

No ☐ 0 Si ☐ 1Anote detalles:
3. Duodeno:

Marque la(s) posición(es) de la(s) úlcera(s). En caso de haber mas de una úlcera, señale la mayor con un círculo.



Todas(s) la(s) úlcera(s) cicatrizada(s):

No ☐ 0 Si ☐ 1

Localización(es):

Tamaño aproximado(s)
máximo mínimo

1.	1. mm × mm
2.	2. mm × mm
3.	3. mm × mm
4.	4. mm × mm

Anormalidades encontradas en la mucosa duodenal: No ☐ 0 Si ☐ 1Anote detalles
4. Cualquier otra anomalía encontrada
Firma del Endoscopista:

FORMULARIO EXTRA — SINTOMAS, EFECTOS SECUNDARIOS, TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

9

Paciente n.º.

Fecha de la visita: día mes 19 año

1. Evaluación global de los síntomas del paciente, como respuesta a la siguiente pregunta standard:

En conjunto, ¿cómo son sus síntomas ahora?

- Completamente desaparecidos/sin síntomas ☐ 0
- Leves ☐ 1
- Moderados ☐ 2
- Graves ☐ 3

Número total de días con síntomas desde su última visita:

2. Síntomas de la úlcera durante los últimos dos días:

Síntomas				
Dolor epigástrico (diurno)	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Dolor epigástrico (nocturno)	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Pirosis	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Náusea	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Vómito	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1	N.B. Leve = Ocasional pero sin interferir con las actividades normales. Moderado = Interferencia ocasional con las actividades normales. Grave = Interferencia constante con las actividades normales.	
Hematemesis	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Melena	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Otros síntomas de la úlcera	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Especifique:				
.....	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	
.....	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	

3. Efectos secundarios comunicados como respuesta a la siguiente pregunta standard:

¿Ha observado Vd. algunos otros síntomas desde la última visita?

No ☐ 0 Si ☐ 1

Cumplimente el formulario de efectos secundarios (P.20 sección 7).

DIA 15 **SINTOMAS, EFECTOS SECUNDARIOS,** **TRATAMIENTO** **MEDICAMENTOSO (continuación)**

Paciente n.º _____

4. Recuento de cápsulas:

(El no tomar la medicación del estudio durante más de 3 días en un periodo de dos semanas, se considera como no cumplimiento con el protocolo del estudio).

Cápsulas: Olvidadas en casa: ☐ 0

Todas consumidas: ☐ 1

N.º de cápsulas devueltas: _____

Comprimidos: Olvidados en casa: ☐ 0

Todos consumidos: ☐ 1

N.º de comprimidos devueltos: _____

5. Recuento de antiácidos:

Olvidados en casa: ☐ 0

Todos consumidos: ☐ 1

N.º de comprimidos devueltos: _____

6. Cualquier cambio en otro medicamento durante las dos últimas semanas:

No ☐ 0 Si ☐ 1

Cumplimente el Formulario de medicación concomitante
(pág 17, sección 5).

7. Si el paciente está trabajando:

días perdidos en el trabajo como consecuencia de la
úlcera desde la última visita: _____

días perdidos en el trabajo como consecuencia de
enfermedad no-ulcerosa desde la última visita: _____

DIA 29

FORMULARIO DE ENDOSCOPIA

Paciente n.º

N.B. No es necesario, si la(s) úlcera(s) ha(n) cicatrizado en el día 15.

Fecha de la endoscopia: día mes 19 año**1. Esófago:**

Anormalidades encontradas:

No ☐ 0 Si ☐ 1

Anote detalles:

.....

2. Estómago:

Anormalidades encontradas:

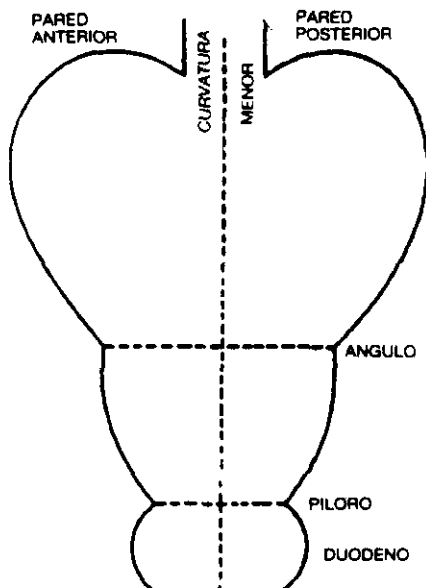
No ☐ 0 Si ☐ 1

Anote detalles:

.....

3. Duodeno:

Marque la(s) posición(es) de la(s) úlcera(s). En caso de haber más de una úlcera, señale la mayor con un círculo.



Todas(s) la(s) úlcera(s) cicatrizada(s):

No ☐ 0 Si ☐ 1

Localización(es):	Tamaño aproximado(s)	
	máximo	mínimo
1.	1. mm	 mm
2.	2. mm	 mm
3.	3. mm	 mm
4.	4. mm	 mm

Anormalidades encontradas en la mucosa duodenal: No ☐ 0 Si ☐ 1

Anote detalles

.....

4. Cualquier otra anomalía encontrada

Firma del Endoscopista:

FORMULARIO EXTRA — SINTOMAS, EFECTOS SECUNDARIOS, TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

13

Paciente n.º.

Fecha de la visita: 19
día mes año

1. Evaluación global de los síntomas del paciente, como respuesta a la siguiente pregunta standard:

En conjunto, ¿cómo son sus síntomas ahora?

- Completamente desaparecidos/sin síntomas ☐ 0
- Leves ☐ 1
- Moderados ☐ 2
- Graves ☐ 3

Número total de días con síntomas desde su última visita:

2. Síntomas de la úlcera durante los últimos dos días:

Síntomas				
Dolor epigástrico (diurno)	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Dolor epigástrico (nocturno)	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Pirosis	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Náusea	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Vómito	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1	<small>N.B. Leve = Ocasional pero sin interferir con las actividades normales. Moderado = Interferencia ocasional con las actividades normales. Grave = Interferencia constante con las actividades normales.</small>	
Hematemesis	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Melena	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Otros síntomas de la úlcera	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Especifique:				
.....	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	
.....	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	

3. Efectos secundarios comunicados como respuesta a la siguiente pregunta standard:

¿Ha observado Vd. algunos otros síntomas desde la última visita?

No ☐ 0 Si ☐ 1

Cumplimente el formulario de efectos secundarios (P.20 sección 7).

DIA 29 **SINTOMAS, EFECTOS SECUNDARIOS,** **TRATAMIENTO** **MEDICAMENTOSO (continuación)**

Paciente n.º _____

4. Recuento de cápsulas:

(El no tomar la medicación del estudio durante más de 3 días en un período de dos semanas, se considera como no cumplimiento con el protocolo del estudio)

Cápsulas: Olvidadas en casa: ☐ 0

Todas consumidas: ☐ 1

N.º de cápsulas devueltas: _____

Comprimidos: Olvidados en casa: ☐ 0

Todos consumidos: ☐ 1

N.º de comprimidos devueltos: _____

5. Recuento de antiácidos:

Olvidados en casa: ☐ 0

Todos consumidos: ☐ 1

N.º de comprimidos devueltos: _____

6. Cualquier cambio en otro medicamento durante las dos últimas semanas:

No ☐ 0 Si ☐ 1

Cumplimente el Formulario de medicación concomitante
(pág 17, sección 5).

7. Si el paciente está trabajando:

días perdidos en el trabajo como consecuencia de la
úlcera desde la última visita: _____

días perdidos en el trabajo como consecuencia de
enfermedad no-ulcerosa desde la última visita: _____

FORMULARIO DE EXPLORACION FISICA

Paciente n.º _____

	PRE-TRATAMIENTO	ULTIMO DIA DE TRATAMIENTO (Día 15, 29, o retirada)
1. Fecha de la exploración	____ 19 ____ dia mes año	____ 19 ____ dia mes año
2. Peso (en ropa interior, sin zapatos)	____ kg	____ kg
3. Estatura (sin zapatos)	____ cm	
4. Pulso (sentado, tras 5 minutos de descanso)	____ latidos/min	____ latidos/min
5. Presión arterial (sentado, tras 5 minutos de descanso)	____ / ____ mm Hg (sistólica) (diastólica)	____ / ____ mm Hg (sistólica) (diastólica)
6. ¿Encontró alguna anomalía física? En caso afirmativo, señale el recuadro(s) correspondiente(s) 1. Aspecto general 2. Piel 3. Cabeza, cuello, tiroides 4. Ojos 5. Oídos, nariz y garganta 6. Corazón 7. Pulmones 8. Abdomen 9. Nódulos linfáticos 10. Columna y extremidades 11. Reflejos	No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 <div> Especifique: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div>	No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 <div> Especifique: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div>
7. ¿Ha habido cambios en el hábito de fumar desde el comienzo del tratamiento?	No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1	
<div> Especifique: </div>		
8. ¿Ha habido cambios en el consumo de alcohol desde el comienzo del tratamiento?	No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1	
<div> Especifique: </div>		

FORMULARIO DE MEDICACION CONCOMITANTE

Paciente n.º

--	--	--	--

1. Enumere todos los medicamentos (excluyendo los del tratamiento para los síntomas de la úlcera enumerados en el Formulario de pre-ingreso) tomados durante el mes anterior a la inclusión y/o durante el curso del estudio.

Medicamento (nombre generico)	Dosis diaria	Duración		Continuará durante el ensayo	Razón para el tratamiento
		Desde	Hasta (si se suspendió)		
1		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
2		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
3		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
4		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
5		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
6		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
7		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
8		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
9		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	
10		<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	<div> <div>dia</div> <div>mes</div> </div>	No <input type="checkbox"/>	
		<div> <div>19</div> <div></div> </div>	<div> <div>19</div> <div></div> </div>	Si <input type="checkbox"/>	

Comentarios:

.....

.....

.....

.....

FORMULARIO DE FINALIZACION DEL ESTUDIO

Paciente n°

--	--	--	--

1. Fecha de la primera dosis de la medicación del estudio:

día	mes

 19

año	

2. Fecha de la última dosis de la medicación del estudio:

día	mes

 19

año	

3. El paciente terminó el estudio de acuerdo al protocolo:

No ☐Si ☐

Por favor, cumplimente el Formulario de retirada (pág 22, sección 8)

Vaya a la pregunta 4

4. Terminación del estudio de acuerdo al protocolo:

— La úlcera no cicatrizó después de 4 semanas de tratamiento:

☐

— La úlcera cicatrizó, pero el paciente tenía síntomas moderados o graves tras 4 semanas de tratamiento:

☐

— La úlcera cicatrizó sin síntomas o con síntomas leves durante los últimos dos días:

☐

FORMULARIO EXTRA DE ANALISIS DE LABORATORIO

 Paciente nº

 Varón: ☐ 1 Mujer: ☐ 2

	Valores normales y unidades	Pre-estudio	Día 15	Día 29	Determinaciones repetidas		
Fecha (dia/mes)							
HEMATOLOGIA							
Hemoglobina	V: H:						
Leucocitos							
Plaquetas							
BIOQUIMICA							
Creatinina	V: H:						
Acido úrico							
Na ⁺							
K ⁺							
Ca ⁺⁺							
Bilirrubina							
Fosfatasa alcalina							
GOT							
GPT							
Triglicéridos							
Colesterol							
ANALISIS DE ORINA							
Albumina *							
Glucosa *							

* Ausente = 0; Rastros = (+); Presente = +

Si se informa de algún valor anormal, clínicamente significativo, se debe repetir la determinación y colocar el resultado en la columna de «Determinaciones repetidas».

 Comentarios:

EFFECTOS SECUNDARIOS: DIA

Paciente n.º

N.B. Este formulario deberá cumplimentarse en caso de notificarse cualquier efecto secundario. Utilice un formulario distinto para cada efecto secundario.

Fecha:

____ 19 ____
 día mes año

1. Efecto secundario:

Describalo en detalle:

2. Fecha de comienzo:

____ 19 ____
 día mes año

3. Duración hasta la fecha:

____ o ____
 horas días

Duración total si el efecto secundario se resolvió sin efectos residuales:

____ o ____
 horas días

4. Intensidad máxima:

Leve (Conciencia de signo o síntoma, pero fácilmente tolerado).

☐ 1

Moderada (Incomodidad suficiente para originar interferencias con la actividad habitual).

☐ 2

Grave (Incapacitante, con incapacidad para realizar la actividad habitual).

☐ 3

5. Fue un efecto secundario grave?

No: Cualquier efecto secundario reversible que no ocasione riesgo para la salud del paciente, que no le impida continuar su vida normal, y que no disminuya la esperanza de vida del mismo.

No ☐ 0

Si: Cualquier efecto secundario que sea un riesgo definido para el bienestar del paciente. En general, sistema de órganos vitales, deterioro funcional o físico-químico que sea irreversible hasta un grado importante y por un periodo importante de tiempo.

Si ☐ 1

¡Contacte inmediatamente con el Monitor Local!

Cumplimente el Formulario de Informe de efectos secundarios graves y envíelo inmediatamente al Monitor Local.

6. Acción tomada:

Retirada del paciente:

No ☐ 0 Si ☐ 1

Cumplimente el Formulario de retirada (p. 22, sección 8).

Otra acción tomada:

7. Resultados hasta la fecha:

Paciente recuperado sin efectos residuales.

☐ 0

Efecto secundario todavía presente, sin tratamiento.

☐ 1

Efecto secundario todavía presente, en tratamiento.

☐ 2

Efectos residuales presentes, sin tratamiento.

☐ 3

Efectos residuales presentes, en tratamiento.

☐ 4

Fallecimiento del paciente: Debe informarse inmediatamente al Monitor Local y presentar un informe completo por escrito.

☐ 5

Fecha del fallecimiento: ____ 19 ____
 día mes año

Causa probable de muerte:

EFFECTOS SECUNDARIOS: DIA

Paciente n.º

N.B. Este formulario deberá cumplimentarse en caso de notificarse cualquier efecto secundario. Utilice un formulario distinto para cada efecto secundario.

Fecha:

____ 19 ____
 día mes año

1. Efecto secundario:

Describalo en detalle:

2. Fecha de comienzo:

____ 19 ____
 día mes año

3. Duración hasta la fecha:

____ o ____
 horas días

Duración total si el efecto secundario se resolvió sin efectos residuales:

____ o ____
 horas días

4. Intensidad máxima:

Leve (Conciencia de signo o síntoma, pero fácilmente tolerado).

☐ 1

Moderada (Incomodidad suficiente para originar interferencias con la actividad habitual).

☐ 2

Grave (Incapacitante, con incapacidad para realizar la actividad habitual).

☐ 3
5. Fue un efecto secundario grave?

No: Cualquier efecto secundario reversible que no ocasione riesgo para la salud del paciente, que no le impida continuar su vida normal, y que no disminuya la esperanza de vida del mismo.

No ☐ 0

Si: Cualquier efecto secundario que sea un riesgo definido para el bienestar del paciente. En general, sistema de órganos vitales, deterioro funcional o físico-químico que sea irreversible hasta un grado importante y por un periodo importante de tiempo.

Si ☐ 1

¡Contacte inmediatamente con el Monitor Local!

Cumplimente el Formulario de Informe de efectos secundarios graves y envíelo inmediatamente al Monitor Local.

6. Acción tomada:

Retirada del paciente:

No ☐ 0 Sí ☐ 1

Cumplimente el Formulario de retirada (p. 22, sección 8).

Otra acción tomada:

7. Resultados hasta la fecha:

Paciente recuperado sin efectos residuales.

☐ 0

Efecto secundario todavía presente, sin tratamiento.

☐ 1

Efecto secundario todavía presente, en tratamiento.

☐ 2

Efectos residuales presentes, sin tratamiento.

☐ 3

Efectos residuales presentes, en tratamiento.

☐ 4

Fallecimiento del paciente: Debe informarse inmediatamente al Monitor Local y presentar un informe completo por escrito.

☐ 5

Fecha del fallecimiento: ____ 19 ____
 día mes año

Causa probable de muerte:

EFFECTOS SECUNDARIOS: DIA

Paciente n.º

N.B. Este formulario deberá cumplimentarse en caso de notificarse cualquier efecto secundario. Utilice un formulario distinto para cada efecto secundario.

Fecha:

____ 19 ____
 día mes año

1. Efecto secundario:

Describalo en detalle: _____

2. Fecha de comienzo:

____ 19 ____
 día mes año

3. Duración hasta la fecha:

____ o ____
 horas días

Duración total si el efecto secundario se resolvió sin efectos residuales:

____ o ____
 horas días

4. Intensidad máxima:

Leve (Conciencia de signo o sintoma, pero fácilmente tolerado).

☐ 1

Moderada (Incomodidad suficiente para originar interferencias con la actividad habitual).

☐ 2

Grave (Incapacitante, con incapacidad para realizar la actividad habitual).

☐ 3
5. Fue un efecto secundario grave?

No: Cualquier efecto secundario reversible que no ocasione riesgo para la salud del paciente, que no le impida continuar su vida normal, y que no disminuya la esperanza de vida del mismo.

No ☐ 0

Si: Cualquier efecto secundario que sea un riesgo definido para el bienestar del paciente. En general, sistema de órganos vitales, deterioro funcional o físico-químico que sea irreversible hasta un grado importante y por un período importante de tiempo.

Si ☐ 1

¡Contacte inmediatamente con el Monitor Local!

Cumplimente el Formulario de Informe de efectos secundarios graves y envíelo inmediatamente al Monitor Local.

6. Acción tomada:

Retirada del paciente:

No ☐ 0

Sí ☐ 1

Cumplimente el Formulario de retirada (p. 22, sección 8).

Otra acción tomada: _____

7. Resultados hasta la fecha:

Paciente recuperado sin efectos residuales.

☐ 0

Efecto secundario todavía presente, sin tratamiento.

☐ 1

Efecto secundario todavía presente, en tratamiento.

☐ 2

Efectos residuales presentes, sin tratamiento.

☐ 3

Efectos residuales presentes, en tratamiento.

☐ 4

Fallecimiento del paciente: Debe informarse inmediatamente al Monitor Local y presentar un informe completo por escrito.

☐ 5

Fecha del fallecimiento: ____ 19 ____
 día mes año

Causa probable de muerte: _____

SEGUIMIENTO DE EFECTOS SECUNDARIOS

Paciente n.º

Fecha:

 día mes 19 año

1. Efecto secundario:

.....

.....

.....

.....

.....

2. Resultados:

Paciente completamente recuperado, sin efectos residuales apreciables: ☐ Si ☐ 0

Fecha de la resolución:

 día mes 19 año

Efecto secundario todavía presente, sin tratamiento: ☐ 1

Efecto secundario todavía presente, en tratamiento: ☐ 2

Detalles del tratamiento:

.....

.....

Efectos residuales presentes, sin tratamiento: ☐ 3

Detalles de los efectos residuales:

.....

.....

Efectos residuales presentes, en tratamiento: ☐ 4

Detalles de los efectos residuales y del tratamiento:

.....

.....

.....

Fallecimiento del paciente: ☐ 5

Debe informarse inmediatamente al Monitor Local y presentar un informe completo por escrito.

Fecha del fallecimiento:

 día mes 19 año

Causa probable de la muerte:

.....

3. Notas:

.....

.....

.....

.....

SEGUIMIENTO DE EFECTOS SECUNDARIOS

Paciente n.º Fecha: día mes 19 año

1. Efecto secundario:

.....

.....

.....

.....

.....

2. Resultados:

Paciente completamente recuperado, sin efectos residuales apreciables: ☐ 0

Fecha de la resolución:

 día mes 19 año

Efecto secundario todavía presente, sin tratamiento: ☐ 1

Efecto secundario todavía presente, en tratamiento: ☐ 2

Detalles del tratamiento:

.....

.....

Efectos residuales presentes, sin tratamiento: ☐ 3

Detalles de los efectos residuales:

.....

.....

Efectos residuales presentes, en tratamiento: ☐ 4

Detalles de los efectos residuales y del tratamiento:

.....

.....

.....

Fallecimiento del paciente: ☐ 5

Debe informarse inmediatamente al Monitor Local y presentar un informe completo por escrito.

Fecha del fallecimiento:

 día mes 19 año

Causa probable de la muerte:

.....

3. Notas:

.....

.....

.....

.....

.....

SEGUIMIENTO DE EFECTOS SECUNDARIOS

Paciente n.º Fecha: día mes 19 año

1. Efecto secundario:

.....

.....

.....

.....

.....

2. Resultados:

Paciente completamente recuperado, sin efectos residuales apreciables: ☐ Si ☐ 0

Fecha de la resolución: día mes 19 año

Efecto secundario todavía presente, sin tratamiento: ☐ 1

Efecto secundario todavía presente, en tratamiento: ☐ 2

Detalles del tratamiento:

.....

.....

Efectos residuales presentes, sin tratamiento: ☐ 3

Detalles de los efectos residuales:

.....

.....

Efectos residuales presentes, en tratamiento: ☐ 4

Detalles de los efectos residuales y del tratamiento:

.....

.....

.....

Fallecimiento del paciente: ☐ 5

Debe informarse inmediatamente al Monitor Local y presentar un informe completo por escrito.

Fecha del fallecimiento: día mes 19 año

Causa probable de la muerte:

.....

3. Notas:

.....

.....

.....

.....

FORMULARIO DE RETIRADA

Paciente n.º

1. Fecha de retirada del paciente del estudio:

 19
día mes año

2. Fecha en que se tomó la última dosis de la medicación del estudio:

 19
día mes año

3. Cantidad total que se tomó de la medicación del estudio durante todo el periodo del mismo:

N.º de cápsulas tomadas:

N.º de comprimidos tomados:

4. Razón para la retirada:

a) Efecto clínico secundario inaceptable

(Cumplimente el Formulario de efectos secundarios y repita todos los análisis de laboratorio si es posible).

☐ 1

detalles:

b) Valores de laboratorio inaceptables

(Cumplimente el Formulario de análisis de laboratorio y repita todas las determinaciones).

☐ 2

detalles:

c) Complicación de la úlcera péptica que requiere intervención activa

(Repetir todos los análisis de laboratorio si es posible).

☐ 3

detalles:

d) Incumplimiento del protocolo del estudio

☐ 4

detalles:

e) Perdido para el seguimiento

☐ 5

detalles:

f) Otros

☐ 6

detalles:

5. Resultados (cuando se conozcan):

6. Comentarios:

FORMULARIOS EXTRAS PARA VISITAS NO PROGRAMADAS

Paciente n.º

--	--	--	--

1. Fecha:

		19	
día	mes		año

2. Razón para la visita:

En las páginas siguientes Vd. encontrará:

- formulario extra para la endoscopia
- formulario extra para los síntomas
- formulario extra para la exploración física
- formulario extra para el informe de laboratorio

Firma del Endoscopista:

FORMULARIO EXTRA — SINTOMAS, EFECTOS SECUNDARIOS, TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

25

Paciente n.º.

Fecha de la visita: día mes 19 año

1. Evaluación global de los síntomas del paciente, como respuesta a la siguiente pregunta standard:

En conjunto, ¿cómo son sus síntomas ahora?

- Completamente desaparecidos/sin síntomas ☐ 0
- Leves ☐ 1
- Moderados ☐ 2
- Graves ☐ 3

Número total de días con síntomas desde su última visita:

2. Síntomas de la úlcera durante los últimos dos días:

Síntomas				
Dolor epigástrico (diurno)	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Dolor epigástrico (nocturno)	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Pirosis	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Náusea	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3
Vómito	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1	N.B. Leve = Ocasional pero sin interferir con las actividades normales. Moderado = Interferencia ocasional con las actividades normales. Grave = Interferencia constante con las actividades normales.	
Hematemesis	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Melena	Ausente <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Otros síntomas de la úlcera	Ninguno <input type="checkbox"/> 0	Presente <input type="checkbox"/> 1		
Especifique:				
.....	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	
.....	Leve <input type="checkbox"/> 1	Moderado <input type="checkbox"/> 2	Grave <input type="checkbox"/> 3	

3. Efectos secundarios comunicados como respuesta a la siguiente pregunta standard:

¿Ha observado Vd. algunos otros síntomas desde la última visita?

No ☐ 0 Si ☐ 1

Cumplimente el formulario de efectos secundarios (P.20 sección 7).

FORMULARIO EXTRA SINTOMAS, EFECTOS SECUNDARIOS TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO (continuación)

Paciente n.º

4. Recuento de cápsulas:

(El no tomar la medicación del estudio durante más de 3 días en un período de dos semanas, se considera como no cumplimiento con el protocolo del estudio)

Cápsulas: Olvidadas en casa: ☐ 0

Todas consumidas: ☐ 1

N.º de cápsulas devueltas:

Comprimidos: Olvidados en casa: ☐ 0

Todos consumidos: ☐ 1

N.º de comprimidos devueltos:

5. Recuento de antiácidos:

Olvidados en casa: ☐ 0

Todos consumidos: ☐ 1

N.º de comprimidos devueltos:

6. Cualquier cambio en otro medicamento durante las dos últimas semanas:

No ☐ 0 Si ☐ 1

Cumplimente el Formulario de medicación concomitante
(pág 17, sección 5).

7. Si el paciente está trabajando:

días perdidos en el trabajo como consecuencia de la
úlcera desde la última visita:

días perdidos en el trabajo como consecuencia de
enfermedad no-ulcerosa desde la última visita:

FORMULARIO EXTRA DE EXPLORACION FISICA

Paciente n.º _____

	PRE-TRATAMIENTO	ULTIMO DIA DE TRATAMIENTO (Día 15, 29, o retirada)
1. Fecha de la exploración	____ 19 ____ dia mes año	____ 19 ____ dia mes año
2. Peso (en ropa interior, sin zapatos)	____ kg	____ kg
3. Estatura (sin zapatos)	____ cm	
4. Pulso (sentado, tras 5 minutos de descanso)	____ latidos/min	____ latidos/min
5. Presión arterial (sentado, tras 5 minutos de descanso)	____ / ____ mm Hg (sistólica) (diastólica)	____ / ____ mm Hg (sistólica) (diastólica)
6. ¿Encontró alguna anomalía física? En caso afirmativo, señale el recuadro(s) correspondiente(s) 1. Aspecto general 2. Piel 3. Cabeza, cuello, tiroides 4. Ojos 5. Oídos, nariz y garganta 6. Corazón 7. Pulmones 8. Abdomen 9. Nódulos linfáticos 10. Columna y extremidades 11. Reflejos	No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 <div> Especifique: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div>	No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 <div> Especifique: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div>
7. ¿Ha habido cambios en el hábito de fumar desde el comienzo del tratamiento? No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 <div> Especifique: </div>		
8. ¿Ha habido cambios en el consumo de alcohol desde el comienzo del tratamiento? No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 <div> Especifique: </div>		

FORMULARIO EXTRA DE ANALISIS DE LABORATORIO

Paciente nº Varón: ☐ 1 Mujer: ☐ 2

	Valores normales y unidades	Pre-estudio	Día 15	Día 29	Determinaciones repetidas		
Fecha (día/mes)							
HEMATOLOGIA							
Hemoglobina	V: H:						
Leucocitos							
Plaquetas							
BIOQUIMICA							
Creatinina	V: H:						
Acido úrico							
Na ⁺							
K ⁺							
Ca ⁺⁺							
Bilirrubina							
Fosfatasa alcalina							
GOT							
GPT							
Triglicéridos							
Colesterol							
ANALISIS DE ORINA							
Albumina *							
Glucosa *							

* Ausente = 0; Rastros = (+); Presente = +

Si se informa de algún valor anormal, clínicamente significativo, se debe repetir la determinación y colocar el resultado en la columna de «Determinaciones repetidas».

Comentarios:

.....

.....

.....

.....

PROXIMA CITA

Fecha 19
 día mes año

Hora - am / pm.

COMENTARIOS:

.....

.....

- ☒ Traiga siempre sus comprimidos y sus cápsulas al hospital.
☒ Antes de venir al hospital, Ud. debe ayunar la noche anterior.
☐ Antes de venir, NO TOME la dosis matinal.

TARJETA - DIARIO

SEMANAS y

Paciente N°

- Por favor, cumplimente diariamente esta tarjeta y tráigala con Ud. en su próxima visita al hospital.
- Si Ud. está utilizando cualquier otro fármaco, inclusive antiácidos, anóte-lo en esta Tarjeta - diario.

- ☒ Traiga siempre sus comprimidos y sus cápsulas al hospital.
☒ Antes de venir al hospital, Ud. debe ayunar la noche anterior.
☐ Antes de venir, NO TOME la dosis matinal.

Día	Fecha		Otros fármacos tomados	¿Tuvo anoche algún dolor debido a la ulcera?	¿Tuvo hoy algún dolor debido a la ulcera?
	Día	Mes			
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

Día	Fecha		Otros fármacos tomados	¿Tuvo anoche algún dolor debido a la ulcera?	¿Tuvo hoy algún dolor debido a la ulcera?
	Día	Mes			
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					

COMPARA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA
PRIMERA Imeprazol, evaluacion en el
tratamiento agudo de la ulcera duodenal
DESA QUE ESTUVO A CARGO FRANCISCO DIAZ
DE ROJAS

OBTUVO POR ~~LA~~ CALIFICACION DE APTO CON LAUDE

Madrid, 16 de Diciembre de 1992

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal

El Vocal

El Vocal Secretario